

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

879
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Béatrice MALLET

Née le 7 juillet 1937, à Bangoua (Cameroun)

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 1963

**Intoxication aiguë accidentelle
par opiacés
chez les jeunes enfants**

*

Intérêt du traitement par la nalorphine

Président : M. GAULTIER, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MALLET

Prénom : BÉATRICE

Date de soutenance : 24 juin 1963

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

MALLET (BÉATRICE) —
Intoxication aiguë acciden-
telle par opiacés chez les
jeunes enfants. Intérêt du
traitement par la nalorphine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
Cie, 1963, in-8°, 107 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

MALLET (BÉATRICE) —
Intoxication aiguë acciden-
telle par opiacés chez les
jeunes enfants. Intérêt du
traitement par la nalorphine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
Cie, 1963, in-8°, 107 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

MALLET (BÉATRICE) —
Intoxication aiguë acciden-
telle par opiacés chez les
jeunes enfants. Intérêt du
traitement par la nalorphine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
Cie, 1963, in-8°, 107 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

MALLET (BÉATRICE) —
Intoxication aiguë acciden-
telle par opiacés chez les
jeunes enfants. Intérêt du
traitement par la nalorphine.
— Paris, Imp. R. Foulon et
Cie, 1963, in-8°, 107 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Béatrice MALLET

Née le 7 juillet 1937, à Bangoua (Cameroun)

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 1963

**Intoxication aiguë accidentelle
par opiacés
chez les jeunes enfants**

*

Intérêt du traitement par la nalorphine

Président : M. GAULTIER, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.)	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) :	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	LELONG (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	ROUX (M.)
Clinique toxicologique	LEMAIRE (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	GAULTIER (M.)
Séméiologie médicale	PADOVANI (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	DOMART (A.)
Clinique urologique (Necker)	POILLEUX (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
----------------	---

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports :

M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.*; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.*; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail :

M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie :

M. PERTUISSET (B.).

Neurologie :

M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique :

M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LœPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHTER (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCO (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :
 MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :
 MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m. conf.*; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :
 MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
 ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
 FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).
pr. s. ch.

Stomatologie :
 MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
 (A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
 CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES
 DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS
 D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153701_0073

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Compagnon de la Libération.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR JEAN GRASSARD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir présider le jury de notre thèse.*

*Nous garderons le souvenir de l'heu-
reuse émulation que nous avons eu le pri-
vilège de connaître autour de lui.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LELONG

Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance pour l'accueil et les conseils
qu'il nous a donnés, et pour l'encourage-
ment que nous avons toujours trouvé auprès
de lui.*

°
A MONSIEUR LE PROFESSEUR THIEFFRY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a autorisée à utiliser certaines
de ses observations et qui nous a guidée de
ses conseils.*

*Nous le remercions pour l'aide qu'il nous
a apportée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES SÉE

Médecin du Centre Hospitalier de Saint-Denis

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Nous voudrions lui exprimer ici toute
notre reconnaissance pour le remarquable
enseignement qu'il nous prodigue.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GERVAIS

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

*Nous lui savons gré d'avoir sans cesse
élargi le cadre de cette étude en nous gui-
dant et en nous stimulant dans nos recher-
ches.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELTHIL

Attaché de Pédiatrie au Centre Hospitalier de Saint-Denis

*Dont la thèse nous a largement inspirée.
Avec nos remerciements pour la bienveil-
lance qu'il nous a témoignée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHAVANNES

*Qui nous a constamment aidée dans
l'élaboration de notre thèse.*

*Nous le remercions d'avoir bien voulu
nous donner ce gage de sympathie.*

AU DOCTEUR MADELEINE LAMY

Gynécologue-Accoucheur-Assistant du Centre Hospitalier de Saint-Denis

Dont la Générosité est un perpétuel enseignement.

*En témoignage de profond attachement
et de gratitude pour l'aide à laquelle nous
devons l'achèvement de ce travail.*

À TOUS CEUX QUI ONT GUIDÉ NOS MAINS
DANS L'APPRENTISSAGE DE NOTRE ART

En particulier :

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE SERFATI

Chef de Clinique Médicale (Hôtel-Dieu, 1956)

AU DOCTEUR ELAINE ROSS

Chief Resident en Pédiatrie (Springfield, 1961)

With devoted friendship.

AUX MÉDECINS DU SPRINGFIELD'S HOSPITAL
(MASSACHUSETTS - U.S.A.)

En particulier :

AU DOCTEUR SHUMAN

*Nous n'oublierons pas qu'ils nous ont
instruite avec une patiente et amicale solli-
citude.*

« Lorsque Elisée arriva à la maison, l'enfant était mort... Il entra dans la chambre et fermant la porte sur l'enfant et sur lui-même, il pria l'Eternel. Puis il monta sur le lit et s'étendit sur l'enfant : sa bouche sur la bouche, ses yeux sur les yeux, et ses mains sur les mains de l'enfant... et la chaleur revint dans le corps de l'enfant... enfin celui-ci éternua sept fois et ouvrit les yeux. »

(II ROIS 4, v. 32 à 36.)

INTRODUCTION

Dans le cadre constamment élargi des intoxications aiguës accidentelles chez l'enfant, M. le Docteur SÉE nous a suggéré d'étudier l'observation d'un cas d'intoxication à la codéine-codéthyline, survenu chez une enfant de un an, hospitalisée dans son Service, à Saint-Denis, et guérie après traitement par la Nalorphine.

L'analyse des appels téléphoniques au Centre Poisons-Intoxications du Professeur GAULTIER, ainsi que quelques observations recueillies dans le Service de M. le Professeur THIEFFRY, prouvent que de tels drames ne sont pas exceptionnels. La littérature récente nous en fournit d'autres exemples.

L'histoire de l'opium, ses propriétés pharmacologiques et les signes de sa toxicité sont bien connus. Il semble cependant intéressant d'analyser les premiers cas d'intoxications par les dérivés de l'opium, décrits chez l'enfant, pour tenter d'en dégager les éléments symptomatologiques les plus constants.

Le traitement, classiquement centré sur l'assistance respiratoire, s'est beaucoup modifié depuis l'usage de la nalorphine, remarquable antagoniste dont le mode d'action n'est pas encore totalement élucidé.

A l'opposé, c'est la détoxification du poison par l'organisme qui prévient, dans certaines limites, ce type d'accidents. De nombreuses études s'attachent à définir la valeur de cette fonction de détoxification au début de la vie.

Au cours de l'étude qui va suivre, nous envisagerons successivement ces divers aspects du problème de l'intoxication par les opiacés chez l'enfant, et nous concluons en insistant sur la nécessité d'une prévention efficace de ces accidents.

PLAN

- I — GÉNÉRALITÉS SUR LES INTOXICATIONS ACCIDENTELLES CHEZ L'ENFANT
 - Fréquence actuelle et caractéristiques.
 - Importance des opiacés en tant qu'agents d'intoxication.
- II — L'OPIUM ET SES DÉRIVÉS
 - Historique.
 - Pharmacologie.
 - Toxicologie.
- III — OBSERVATIONS ET SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION PAR OPIACÉS CHEZ LES JEUNES ENFANTS
 - Revue des observations.
 - Analyse des symptômes.
 - Schéma d'un tableau clinique.
- IV — TRAITEMENT
 - Traitement immédiat.
 - Traitement au cours de l'évolution.
- V — CONSIDÉRATIONS SUR LES MÉCANISMES DE LA LUTTE CONTRE LA TOXICITÉ
 - La nalorphine et son mode d'action antagoniste.
 - La détoxification, fonction naturelle.
 - La sensibilité spéciale de l'enfant aux opiacés.
- VI — PRÉVENTION
 - Prévention de l'intoxication par erreur thérapeutique.
 - Prévention de l'intoxication par ingestion volontaire.
 - Prévention de la mortalité par intoxication.
 - Conclusion.
- VII — RÉSUMÉ ET BIBLIOGRAPHIE

Généralités sur les intoxications accidentelles chez l'enfant

— FRÉQUENCE ACTUELLE ET CARACTÉRISTIQUES

— IMPORTANCE DES OPIACÉS EN TANT QU'AGENTS
D'INTOXICATION

A côté des bandages et de l'alcool à 90°, rien n'est plus communément rencontré dans les pharmacies de famille que les sirops contre les toux hivernales des enfants, les cachets contre les maux de tête des parents ou les pilules pour soulager les douleurs rhumatismales des grands-parents.

Beaucoup de ces produits renferment en plus ou moins grande quantité des dérivés de l'opium utilisés pour leur action dépressive sur le centre de la toux ou pour leurs propriétés antalgiques.

Il est rare, de nos jours, qu'ils soient inconsidérément administrés aux jeunes enfants ; mais il est, par contre, fréquent de voir des petits s'emparer d'une bouteille aux couleurs chatoyantes, ou d'un tube encore presque plein, pour avaler plus de la moitié de leur contenu.

A l'extension de l'usage des médicaments correspond un accroissement de la fréquence de ces accidents.

FRÉQUENCE ACTUELLE ET CARACTÉRISTIQUES

Le problème posé par les intoxications accidentelles chez l'enfant, ainsi que l'importance croissante des médicaments en tant qu'agents d'intoxication ont fait l'objet, depuis plusieurs années, de nombreuses publications.

Aussi s'est-on attaché à en étudier la fréquence, l'importance et les modalités afin d'en améliorer la prévention en même temps que le traitement.

Les intoxications accidentelles occupent le quatrième rang dans les causes de mortalité chez l'enfant. Les données fournies par les statistiques de l'O.M.S., de l'Institut National d'Hygiène, de l'Institut National des Statistiques, concordent avec celles publiées à l'étranger : la mortalité des enfants diminue régulièrement cependant que les accidents en sont une cause d'importance croissante : elle se place au premier rang des causes de décès au-dessous de l'âge de quinze ans et représente 20 % de la mortalité totale. Parmi ces accidents, les intoxications se rangent à la quatrième place après les accidents de la voie publique, les noyades et les brûlures. Dans cette série de causes, accidents de la voie publique et intoxications prennent une place de plus en plus grande.

En France, une étude d'ensemble de la mortalité chez l'enfant permet d'en connaître les chiffres exacts et de situer la place occupée par les intoxications.

Cependant il n'existe pas de statistiques d'ensemble des intoxications accidentelles, étant donné la difficulté que représente une telle enquête.

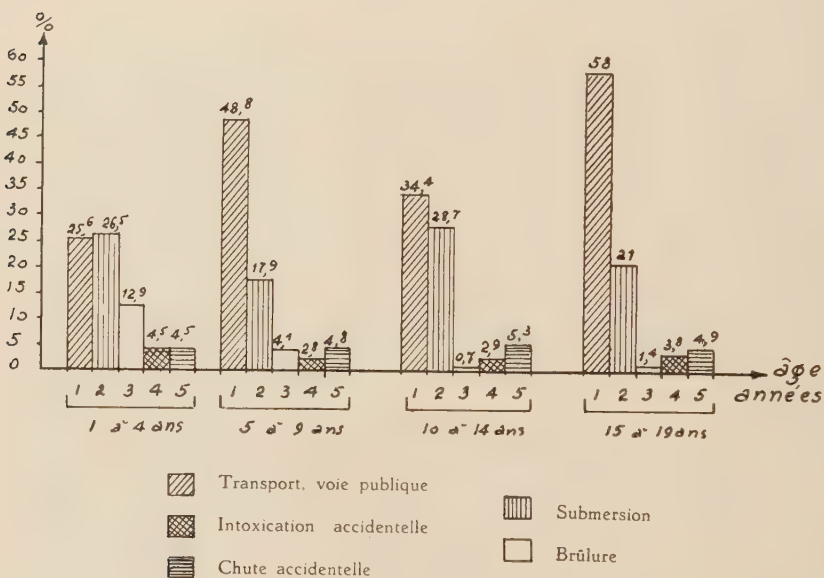
Plusieurs études parcellaires des hospitalisations pour intoxications nous permettent d'aborder le problème sous l'angle de la morbidité.

— Dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Saint-Denis, sur un total de 1.799 hospitalisations pour les années 1960,

1961 et 1962, 49 étaient motivées par une intoxication accidentelle aiguë, 14 étaient dues à des produits de maison et 35 à des agents médicamenteux.

— A l'Hôpital Bretonneau, ALISON [6] étudie les hospitalisations pour accidents d'enfants de moins de quinze ans, de juin 1960 à mai 1961.

FIGURE 1 — Mortalité par accidents en 1959 — Taux % accidents (Tableau d'après le Bulletin de l'Institut National d'Hygiène, 1962, 17, n° 2)



Sur 1.645 hospitalisations, il trouve 74 intoxications, soit un taux de 4,5 % des accidents ; elles se répartissent comme suit :

- Sur 31 intoxications médicamenteuses : 16 garçons et 15 filles.
- Sur 43 intoxications non médicamenteuses : 29 garçons et 14 filles :
 - 42 enfants sont âgés de 0 à 4 ans ;
 - 8 enfants sont âgés de 5 à 9 ans ;
 - 18 enfants sont âgés de 10 à 14 ans.

— Dans sa thèse très documentée à laquelle nous avons fait de larges emprunts, DIRHEIMER [35] analyse 123 observations d'intoxi-

cations médicamenteuses accidentelles hospitalisées à la clinique infantile de Strasbourg entre 1945 et 1960.

Cette étude met en évidence l'accroissement régulier du nombre total d'intoxications qui passe de 3 en 1945 à 39 en 1960. Ainsi que l'accroissement relativement plus rapide des intoxications d'origine médicamenteuse.

— En 1945 : 1 médicamenteuse pour 2 non médicamenteuses.

— En 1960 : 32 médicamenteuses pour 7 non médicamenteuses.

Ces accidents sont survenus avec une plus grande fréquence entre deux et trois ans — 65 % de ces enfants étaient des garçons.

A la suite de cette analyse, DIRHEIMER étudie les conditions générales de survenue des intoxications accidentelles chez l'enfant, et en dégage les caractéristiques d'après de nombreuses publications.

• L'AGENT D'INTOXICATION

La proportion des intoxications médicamenteuses est en relation avec le degré de civilisation.

Une statistique de JACOBINZER [56], aux U.S.A., trouve un taux de 43,1 % d'intoxications médicamenteuses, alors qu'aux Indes, MUKHERJI [72] en trouve 16,2 %. En France, BERNHEIM [15] indique le chiffre de 57 %.

• PRESENTATION DU PRODUIT

Elle a été étudiée par MC KENDRICK [65], les fermetures de flacon à friction dure sont plus sûres que les vis et les bouchons. La couleur et le goût plaisant du produit favorisent l'accident.

• L'ENFANT

Dans toutes les statistiques, il s'agit le plus souvent d'enfants d'âge préscolaire, en majorité des garçons. CRAIG les classe en :

— un petit groupe d'enfants explorateurs ;

— un groupe plus important d'enfants atteints de la perversion du goût.

• MODE DE SURVENUE

Les pièces les plus dangereuses sont la cuisine, la chambre à coucher, la salle de bains. Jusqu'à quatorze mois, l'enfant a son champ

de vision près du sol, il ne marche pas, il saisit ce qui est à sa portée sur les bas de placards, sous les évier, etc., le plus souvent il s'agit de produits d'entretien ménager. Plus tard, il saisit les objets sur les meubles, les cheminées, dans les tiroirs.

• FACTEURS FAVORISANTS

Des études de SAUERBREI [83] et d'autres auteurs démontrent que l'intoxication accidentelle se produit d'autant plus fréquemment que :

- la fratrie est nombreuse ;
- les conditions sociales sont médiocres ;
- la mère est surchargée.

Les enfants de médecins sont plus exposés aux médicaments.

Les enfants d'agriculteurs sont plus exposés aux produits agricoles.

Enfin, MC KENDRICK [65] met en évidence la fréquence de la faute des parents : soit qu'ils n'aient pas remis le produit en place, soit qu'ils en aient méconnu le danger.

IMPORTANCE DES OPIACÉS EN TANT QU'AGENTS D'INTOXICATION

Dans cet ensemble de publications, nous avons recherché la place tenue par les opiacés parmi les agents médicamenteux.

Précisons dès maintenant que, dans cette étude, nous avons groupé sous le terme générique d'opiacés, les dérivés de l'opium aussi bien que les produits contenant de l'opium et que les différentes présentations d'opium de la pharmacopée. En effet, un tel abus de langage semble être passé dans l'usage, il a l'avantage de nous dispenser d'une énumération fastidieuse pour des produits ayant des actions toxiques similaires.

Dans l'étude de DIRHEIMER [35], sur 123 intoxications médicamenteuses, 4 étaient dues à la codéine.

ROCHE revoit 450 observations et trouve 1 cas dû à la codéine.

NEIMANN [75] signale 6 cas à la codéine sur 70 intoxications médicamenteuses.

Enfin, sur les 35 intoxications médicamenteuses observées à Saint-Denis et mentionnées ci-dessus, 3 étaient dues à des opiacés (codéine, codéthyline).

Cette revue s'excuse d'être bien incomplète, mais il semble que sur de grandes séries, ces produits ne viennent pas en tête, les barbituriques s'y classant toujours premiers.

Cette apparente rareté a fait quelque peu oublier le tableau bien connu au temps des intoxications thérapeutiques au laudanum ou autres opiacés.

Pour tenter d'apprécier l'importance actuelle de ces drogues, nous avons consulté les fiches d'appel du Centre Poisons-Intoxications de l'Hôpital Fernand-Widal, que M. le Professeur GAULTIER a bien voulu mettre à notre disposition. En un peu plus d'un an, 15 appels ont été enregistrés qui concernaient des enfants ayant ingéré des opiacés. Nous les résumerons en un tableau (*Tableau I*).

Cas N°	Age de l'enfant	Présentation du produit	Type d'opiacé ingéré	Quantité	Temps écoulé	Principaux symptômes
1	1 an	Comprimés	Codéine Codéthyline	15 comprimés	2 heures	Oedème, érythème cyanoase subcoma, myosis, bradypnée
2	1 an 1/2	Comprimés	Codéine Codéthyline	24 comprimés	1 heure	Erythème, somnolence, apnée
3	2 ans	Comprimés	Codéine Codéthyline	-	-	Rougeur du visage
4	2 ans	Suppositoires	Pholcodine	-	-	-
5	3 ans	Sirop	Codéine	1 verre à liqueur	1 heure	R.A.S.
6	3 ans	Sirop	Codéthyline	-	4 heures	A vomir
7	3 ans	Sirop	Pholcodine	1 cuillère à soupe	-	-
8	3 ans	Sirop	Codéine	1/2 flacon / 125 cm3	1 heure 1/2	-
9	3 ans 1/2	Comprimés	Codéine narcéine	8 comprimés	6 heures	Somnolence
10	3 ans 1/2	Sirop	Codéine	1 flacon 210 cm3	5 à 10 min.	Urticaire, oedème
11	3 ans 1/2 et 4 ans	Pastilles	Codéthyline	60 pastilles pour les 2 enfants	-	-
12	4 ans	Sirop	Codéine	3/4 flacon / 65 cm3	Plusieurs heures	Agitation - érythème
13	4 ans	Sirop	Codéine	1 flacon - 90 cm3	-	-
14	6 ans et 8 ans	Pastilles	Codéine Extrait pavot	6 à 8 pastilles	-	-
15	-	Comprimés	Codéine	10 à 15 comprimés	-	-

TABLEAU 1

Appels téléphoniques au Centre
poisson-intoxications de l'Hôpital
Fernand-Widal (1962-1963)

QUELQUES REMARQUES SUR LES APPELS TÉLÉPHONIQUES REVUS

Ce tableau qui concerne des appels reçus au cours de l'année 1962 et au début de l'année 1963, nous montre que le danger des dérivés de l'opium en tant qu'agents d'intoxication n'est pas négligeable.

Compte tenu des circonstances dans lesquelles ces appels sont faits, il n'est pas toujours possible d'obtenir des renseignements très précis sur l'état de l'enfant et le déroulement de l'accident.

Ce tableau ne prétend donc pas en dégager les modalités type. Mais son intérêt est d'attirer l'attention sur quelques points pratiques :

- la plupart des enfants sont âgés de trois ans ;
- les produits les plus fréquemment rencontrés sont les sirops et les pastilles, et le plus souvent il s'agit de spécialités anti-tussives ;
- les quantités ingérées sont énormes : 1 flacon de sirop, 24 comprimés, 60 pastilles, etc. Certes, les informateurs indiquent toujours l'évaluation maximum de cette quantité pour agrandir les marges de sécurité du traitement, mais il n'en reste pas moins que ces jeunes enfants tendent à ingérer ces drogues largement, au même titre qu'un aliment, et non par simple curiosité. La notion de danger qui limiterait l'imprudence est totalement absente.

Le cas n° 1 est celui de la petite Lysiane M..., âgée de un an, qui était hospitalisée à Saint-Denis ; il nous fournit un exemple frappant du tableau réalisé par de tels accidents.

Avant d'aborder l'étude de la symptomatologie des intoxications aiguës accidentelles par opiacés chez les jeunes enfants, il nous a semblé nécessaire à la compréhension de la clinique aussi bien qu'à celle des modalités du traitement, d'envisager quelques généralités sur l'opium et ses dérivés, en insistant plus particulièrement sur le devenir de ces drogues dans l'organisme.

L'opium et ses dérivés

- HISTORIQUE
- PHARMACOLOGIE
- TOXICOLOGIE

L'OPIUM AU COURS DES AGES

Le médecin qui met en œuvre tous les moyens de la science moderne pour lutter contre une intoxication par les dérivés de l'opium se trouve en face d'un adversaire respectable.

C'est en effet un long chemin, dont l'origine se perd dans la nuit des temps qui aboutit aux quelques pilules de codéine-codéthyline qui ont failli tuer Lysiane.

D'après POROT [80], l'opium était connu des Perses et des Egyptiens, un papyrus d'EBERS datant de 1550 avant J.-C. mentionne, parmi les 500 remèdes qu'il énumère, l'opium « capable d'empêcher les enfants de crier trop fort ».

OVIDE rapporte que CÉRÈS, la première, dévoila aux Grecs la vertu de l'opium, ses statues étaient ornées de têtes de pavot. Ailleurs, il décrit le sombre pays des Cimmériens où le dieu du Sommeil et son fils, MORPHÉE, avaient leur demeure : devant la porte fleurissaient des pavots.

HOMÈRE en parle comme d'une plante généralement connue.

DIAGORAS en redoute l'action sur le cerveau.

DIOSCORIDE insiste sur les propriétés toxiques et enseigne de ne pas trop craindre le pouvoir toxique.

PLINE indique que le pavot noir donne un suc qui provoque le sommeil et à plus haute dose occasionne la mort.

GALIEN, le premier, proscriit son usage chez l'enfant. Il décrit les symptômes de l'empoisonnement chronique observés chez MARC AURÈLE, son illustre client.

Alexandre DE TRALLES recommande son usage contre les céphalées et les insomnies.

Avec la chute de l'Empire romain et la décadence des sciences, l'opium disparaît de la scène en Occident, son usage s'étend dans le monde arabe, en Chine et aux Indes où il reçoit un large accueil vers le VIII^e siècle. Il est pourtant mentionné par Simon DE GÈNES (1288) et revient à la mode vers la fin du Moyen Age.

En 1520, Jacques DUBOIS, dit SILVIUS, donne à l'opium une importance considérable. Vers la même époque, PARACELSE compose son Laudanum, et FRASCATOR, en Italie, imagine le Diascoridum. L'emploi de l'opium se multiplie dès lors sous l'influence des disciplines de PARACELSE, en particulier Sylvius DE LA BOE, surnommé « *doctor opiatus* ».

Avant d'entrer dans une ère d'observations plus scientifiques, arrêtons-nous un instant sur ces lignes de DIOSCORIDES qui jettent un pont au-dessus de l'obscur Moyen-Age, entre l'Antiquité et la Renaissance ; elles témoignent du respect quasi religieux que cette époque portait aux préceptes des Anciens : publiées en 1559 chez MACÉ, bon-homme à la Massue d'or, à Lyon, elles sont extraites des six livres de la matière médicale traduites en français de l'époque par Martin MATHÉ, médecin. Au livre VI, chapitre XII, voici ce que DIOSCORIDES écrivait « *de l'opio* » :

« L'opio, pris par la bouche, cause un très profond sommeil, réchauffement et démangement intolérable en manière qu'en s'augmentant quelquefois les forces du venin, l'acuité du démangement croît tant qu'il désendort les patients d'un très profond sommeil et sent l'on, outre cela, en tout le corps l'odeur de l'opio. L'on fait la cure (en faisant premier les vomissements) avec clystères aigüs et en donnant à boire vinaigre miellé avec sel... Aussi y aide à boire en grande abondance d'un tres choisy et très pur vin... Après cela, il est de besoins de désendormir les patiens avec odeurs aigüs et fâcheux au flairer. Et pour le démangement, les mettre dans un baing d'eau chaude. »

Vers la fin du XVII^e siècle, l'opium redevient un médicament. SYDENHAM met au point son Laudanum et publie à Londres, en 1685, une importante étude sur l'opium. En 1732, en Angleterre également, Thomas DOVER réalise la poudre qui porte son nom.

Dès lors, une ère de polémiques acharnées s'ouvre pour plus d'un siècle. Les auteurs, de bonne foi, sont frappés, selon les circonstances d'observation, par les propriétés excitantes ou, au contraire, sédatives de l'opium.

Au XIX^e siècle, la querelle bat son plein cependant que divers chimistes isolent successivement les principes actifs de l'opium :

— En 1805, SERTÜRNER, pharmacien à Hanovre, isole et décrit la morphine qui reste ignorée une dizaine d'années avant de connaître l'immense succès que l'on sait.

— En 1832, ROBIQUET, à Paris, isole la codéine.

Nous voici à l'aube des sciences expérimentales, l'extraction des principes actifs de l'opium met en valeur leurs actions. C'est tout naturellement que cette drogue fondamentale de la Matière Médicale se rangera parmi les premières à avoir inauguré les méthodes expérimentales avec ORFILA, MAGENDIE et Claude BERNARD.

PHARMACOLOGIE

« Rien ne montre mieux l'imperfection de la science des médicaments, nommée si singulièrement matière médicale, que l'histoire de l'opium. Tour à tour proscrit comme éminemment nuisible, ou vanté comme une panacée, celui-ci veut qu'il calme et procure le sommeil, celui-là jure qu'il est toujours excitant... »

Ces lignes de MAGENDIE [60] reflètent bien les controverses passionnées que l'action de l'opium avait fait naître au XIX^e siècle.

Si Balthazar DE TRALLES, dans son important traité : « Upsu opii salubris et noxius », considérait cette drogue comme stimulante, avec d'autres savants, BARBIER [10], d'Amiens, lui attribuait une influence essentiellement débilitante et s'échappait des contradictions par une explication qui nous rappelle que la théorie des climats faisait à nouveau parler d'elle en ces années 1810 :

« Si l'opium égaie et rend plus courageux les Orientaux, c'est parce qu'ils vivent sous un climat différent, qu'ils ont d'autres usages, d'autres mœurs... »

La méthode expérimentale permettra petit à petit de comprendre l'action de l'opium.

ORFILA [79] qui, le premier, expérimente sur l'animal, utilise pour son étude sur des chiens l'opium brut ou son extrait aqueux.

A partir de l'isolement des principes actifs de l'opium, ses propriétés majeures exprimées à l'état pur sont mises en évidence ; et c'est Claude BERNARD qui fera l'étude soignée des effets de la morphine, la codéine, la thébaïne, etc.

Il classe ces différents produits selon leur action toxique, convulsivante, analgésique.

Au sujet de la toxicité, Claude BERNARD [13] écrit :

« Après la thébaïne, arrive, pour la toxicité, la codéine qui est également beaucoup plus dangereuse que la morphine... La cause d'erreur est venue de ce que, dans l'usage, la morphine produit très vite, et bien avant qu'on ait atteint une dose toxique, des accidents... tandis que la codéine, qui endort peu, ne produit point ces accidents au même degré, quoique beaucoup plus toxique... »

Nous rappellerons ici, brièvement, l'état actuel des connaissances quant à la pharmacologie de l'opium et de ses dérivés.

I. — COMPOSITION DE L'OPIUM

L'opium, extrait des têtes de pavot, est composé de produits inactifs et de plus de vingt-cinq alcaloïdes.

Les bases fortes, dérivées du phénanthrène : morphine, codéine, thébaïne..., ont une action excitante et dépressive combinée sur le système nerveux central, celle-ci prédomine dans l'opium total.

Les préparations d'opium sont classées d'après leur teneur en morphine :

— La poudre d'opium	contient 10 % de morphine
— La poudre de Dover	» 1 % »
— Le Laudanum de Sydenham	» 1 % »
— L'élixir parégorique	» 0,5 % »
— L'extrait d'opium	» 20 % »

De nombreux composés alcaloïdes synthétiques exercent une action similaire à celle de la morphine, codéthyline, pholcodine...

II. — PROPRIÉTÉS DE LA MORPHINE

Plutôt qu'énumérer les effets observés, il nous a semblé plus attrayant d'aborder ce problème sous l'angle de la pharmacodynamie tel qu'il est présenté dans la « Pharmacodynamie clinique » de MM. CHEYMOL et al. [25].

1) L'ACTION ESSENTIELLE PORTE SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL où la morphine déprime les régions les plus élevées, excite les plus basses, donnant ainsi un mélange de phénomènes opposés.

a) *Au niveau du cerveau :*

Analgésie et narcose, la morphine supprime non la douleur, mais l'attitude psychique vis-à-vis de celle-ci. A doses plus élevées, un sommeil de plus en plus profond se produit.

b) *Au niveau du diencéphale :*

La morphine stimule les centres responsables :

- d'une hypothermie ;
- d'une oligurie ;
- d'une hyperglycémie.

c) *Au niveau du bulbe :*

La morphine réduit la sensibilité des centres respiratoires au CO_2 .

Elle augmente les réponses réflexes aux stimuli du vague, stimule puis déprime :

- le centre des vomissements ;
- le centre de la toux ;
- les centres vaso-moteurs.

d) *Au niveau de la moelle :*

La morphine stimule les réflexes spinaux, pouvant donner des spasmes.

2) LA MORPHINE PRODUIT UN SPASME DES MUSCLES LISSES : elle augmente le tonus musculaire en déprimant le péristaltisme par une stimulation du côté moteur du plexus myentérique.

Elle produit ainsi une constipation et un spasme des sphincters urinaire et biliaire.

3) LA MORPHINE A UNE ACTION INHIBITRICE DES CHOLINESTÉRASES, mais cette action ne semble pas prédominante.

4) L'ACTION MYOTIQUE EST COMPLEXE, elle ne s'observe qu'avec les phénomènes de narcose.

III. — PROPRIÉTÉS DE LA CODÉINE ET DE SES DÉRIVÉS

La codéine a un effet narcotique plus faible, une action convulsivante et une action sédative de la toux plus prononcées.

Elle est moins constipante que la morphine. Ses dérivés partagent ces caractéristiques.

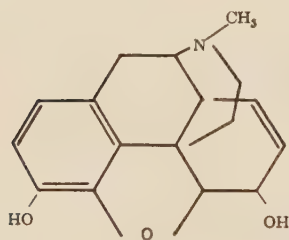
IV. — RAPPORTS ENTRE STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET EFFETS PHARMACOLOGIQUES

Selon CUTTING [29], l'action de la morphine et des produits analogues s'effectue par le moyen d'une interférence enzymatique. L'enzyme ou le système d'enzyme concerné joue alors le rôle d'un récepteur.

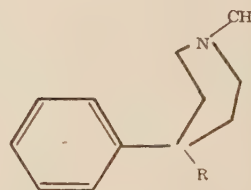
C'est essentiellement la structure moléculaire, ou forme générale du médicament, qui est « reconnue » par le récepteur.

Selon GÉRO [51], l'action analgésique semble dépendre d'un groupement γ -phényl-N-méthyl-pipéridine, qui est retrouvé dans tous les produits dérivés de la morphine. La fixation au récepteur semble aussi, selon BECKETT et CASY [11], être rattachée à ce groupement.

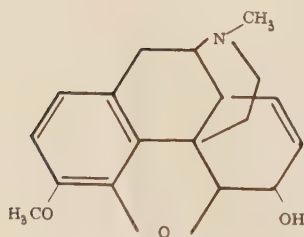
Le groupement γ -phényl-N-méthyl-pipéridine possède un élément pipéridine « en forme de chaise » qui n'est pas situé sur le même plan que le noyau aromatique.



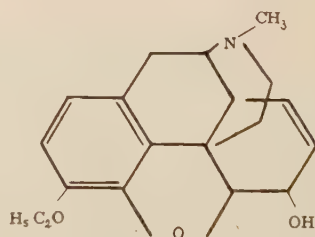
morphine



γ phényl-N-méthyl-pipéridine

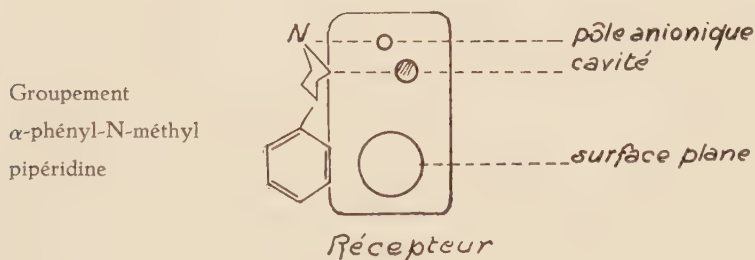


Codéïne



Ethyl morphine

On peut schématiser ainsi la liaison entre le récepteur et la morphine, ou ses dérivés.



L'azote N de la chaîne pipéridine, positivement chargé et situé sur le même plan que la chaîne aromatique, est attiré au pôle anionique du récepteur.

L'élément « en forme de chaise » de la chaîne pipéridine, s'adapte dans la cavité située dans un plan différent.

La chaîne aromatique est fixée au pôle cathionique et maintenue plane par les forces de Van der Waal.

V. — DEVENIR DES ALCALOÏDES DE L'OPIUM DANS L'ORGANISME

L'étude du devenir des médicaments dans l'organisme fut renouvelée par l'apparition des méthodes de marquage des composés, au moyen d'éléments radioactifs. Ainsi, des drogues connues de tout temps furent à nouveau l'objet de recherches approfondies.

• METABOLISME DE LA MORPHINE

STEWART et STOLMAN [90] résument, dans leur « Toxicology », l'état actuel des connaissances à ce sujet.

1) ABSORPTION :

Elle se fait rapidement. Chez le singe, le taux plasmatique maximum après injection sous-cutanée survient :

- une heure et demie à deux heures après pour la morphine libre ;
- deux heures à trois heures après pour la morphine conjuguée [67].

2) RÉPARTITION :

La répartition entre les divers tissus est très discutée selon les auteurs. Quatre-vingt-dix minutes après injection chez le singe, si l'on exprime le taux sanguin par 1, on trouve les rapports suivants [105] :

Morphine libre :

— Bile, poumons, surrénales	3/1
— Foie, pancréas, rein	2,2/1
— Cœur, muscles, foie	1/1

Morphine conjuguée :

— Bile	628/1
— Rein	12,2/1
— Cœur, muscles, poumons	1,3/1
— Foie	2/1
— Cerveau, moelle et liquide céphalo-rachidien contiennent très peu de morphine libre ou conjuguée	

Quatre heures après, il y a deux fois plus de morphine conjuguée que de morphine libre, et le rapport est à peu près égalisé partout, si ce n'est une plus forte concentration dans la bile qui confirme le rôle joué par le foie dans la conjugaison [67, 100].

3) ÉLIMINATION :

Elle débute rapidement, les deux formes apparaissent dans l'urine du chien trente minutes après injection [100].

Chez l'homme non toxicomane, l'élimination en vingt-quatre heures est de 70,5 à 97,5 % de la dose totale, répartie comme suit [42] :

- 57,5 à 83,7 % dans l'urine ;
- 6,7 à 10,4 % dans les fèces ;
- 3,4 à 5,3 % par la respiration.

Les chiffres trouvés dans la bile d'une part, et dans les selles d'autre part, suggèrent que la morphine, excrétée par le foie, s'écoule avec la bile pour être réabsorbée dans l'intestin en grande partie [100].

4) TRANSFORMATIONS CHIMIQUES :

Dans sa presque totalité, la morphine est conjuguée à l'acide glycuronique par son radical phénol. Cette conjugaison se fait rapidement, puisque quinze minutes après injection intraveineuse de morphine chez le chien, on trouve dans le sérum trois fois plus de forme conjuguée que de forme libre [86]. Elle aboutit à deux types de produits : un monoglucuronide retrouvé et identifié dans l'urine, et une forme diconjuguée dans laquelle un radical soufré pourrait intervenir [26].

Par ailleurs, la morphine subit des processus oxydatifs dans le foie, les reins, le cerveau [26].

MILTHERS [69] démontre que la morphine et la nalorphine sont transformées en normorphine dans le cerveau.

- 5 % de la dose de morphine totale → normorphine dans le cerveau
- 1 % de la dose de morphine totale → normorphine dans le sang

• METABOLISME DE LA CODEINE

1) ABSORPTION :

Etudiée en pourcentage de radioactivité totale de la codéine marquée, deux heures après l'injection chez le rat, elle se répartit comme suit [5] :

— Foie, sang	0,22 %
— Intestin	0,13
— Graisse	0,06
— Rein	0,03
— Cerveau, rate	0,02

Il faut attendre huit heures pour trouver dans la vésicule biliaire la présence de codéine libre et conjuguée : 0,6 % du total avec 7,8 fois plus de forme conjuguée [103].

2) ELIMINATION :

50 à 80 % de l'excrétion a lieu dans les quatre premières heures ; on trouve encore des traces de codéine conjuguée jusqu'à quarante-huit heures après l'administration. Chez l'homme, l'excrétion fécale est insignifiante [3, 103].

3) TRANSFORMATIONS CHIMIQUES :

Différents métabolites de dégradation sont retrouvés dans les urines.

Après administration de 30 mg/kg de codéine à l'homme; on trouve dans les urines de vingt-quatre heures :

- 5 à 17 % de morphine ;
- 10 à 21 % de norcodéine ;
- 32 à 51 % de codéine conjuguée ;
- 5 à 10 % de codéine libre.

Environ 98 % de la déméthylation de la codéine a lieu dans le foie [3, 4, 61].

VI. — MODE D'ACTION DE LA MORPHINE

Le mode d'action de la morphine n'est pas encore totalement élucidé. A côté d'effets de stimulations du sympathique et du parasympathique et d'actions anticholinestérasiques, l'action principale semble se porter sur le système nerveux central [29].

TABLEAU II — POSOLOGIE INFANTILE
(Extraite du Codex, 1949)

Dénomination du médicament	Voie	De 0 à 30 mois	De 30 mois à 15 ans
Codéthyline (chlorhydrate de)	b	Inusité	0,001 à 0,002 g par aa
Dionine			
Extrait d'opium	$\left\{ \begin{array}{l} b \\ r \end{array} \right.$		0,01 à 0,05 g
Elixir parégorique (teinture opium benzoïque) 1 g = LIII gout- tes = 0,01 g de morphine anhydre	b	2 à 4 g - Max. 4 g	4 à 20 g
Laudanum de Sydenham (teinture d'opium safanée) 1 g = XLIII gouttes = 0,01 g de morphine anhydre	$\left\{ \begin{array}{l} b \\ r \end{array} \right.$	III gouttes par aa	III gouttes par aa
Morphine (chlorhydrate de)	S.C.	0,001 à 0,002 g	0,002 à 0,01 g
Opium (poudre d')	b		0,02 à 0,10 g
Sirop de codéine	b		1 à 2 g par aa
Sirop diacode	b	10 à 20 g	20 à 100 g
Sirop de morphine	b	2 à 4 g	4 à 20 g
Sirop d'opium fort (sirop thé- baïque)	b		4 à 20 g

(Extraits des posologies de NELSON [105])

— Elixir parégorique (0,4 mg/cm ³ de morphine)	0,25-0,5 ml/kg
— Sulfate de morphine	0,1-0,2 mg/kg
— Codéine	1-3 mg/kg/24 h

Il peut s'agir d'une inhibition des déshydrogénases nécessaires aux oxydations de la respiration du tissu cérébral. Ou bien d'une diminution des mouvements ioniques responsables de l'excitation physiologique de ce tissu [26].

JOUANY étudie l'interférence possible de la morphine sur le métabolisme de la sérotonine, métabolite essentiel dont on sait le rôle primordial dans le fonctionnement du système nerveux central [57].

QUELQUES POSOLOGIES INFANTILES
DONNEES PAR LES AUTEURS CLASSIQUES

	Age	Dose
<i>D'après FONSSAGRIVES :</i>		
— Opium brut en poudre ..	> 10 ans	0,01 à 0,05 g
— Extrait aqueux	> 10 ans	0,005 à 0,02 g
— Sirop diacode	à partir de 1 an	4 à 30 g
— Laudanum	après 6 mois	1 goutte diluée + 1 goutte par aa
<i>D'après COMBY :</i>		
— Elixir parégorique	après 1 an	V à XX gouttes
<i>D'après MARFAN :</i>		
— Poudre de Dover	après 3 ans	0,10 à 0,50 g
— Morphine	de 3 à 5 ans	0,001 à 0,005 g
	de 5 à 10 ans	0,005 à 0,01 g
— Codéine (sirop)	de 2 à 5 ans	5 à 10 g de sirop
	de 5 à 10 ans	10 à 20 g de sirop
<i>D'après HAZARD :</i>		
— Codéine (phosphate)	de 30 mois à 15 ans	0,01 à 0,15 g
— Codéthyline	de 30 mois à 15 ans	1 à 2 mg par aa

Les doses toxiques des divers opiacés ne sont malheureusement données que pour l'adulte :

- *Opium* : dose mortelle : de 1 à 2 g.
- *Morphine* : de 0,05 g à 0,06 g : intoxication grave ; de 0,10 g à 0,20 g : intoxication mortelle si non traitée.
- *Codéine* : dose toxique à quelques décigrammes.

TOXICOLOGIE

Alors que de nombreuses études portent sur les effets des opiacés, administrés à doses thérapeutiques, rares sont celles qui analysent les processus de leur toxicité.

Mais, des notions exposées ci-dessus, on peut déjà conclure que l'effet antidiurétique, très marqué après des doses massives, prive l'organisme du mode d'élimination le plus important.

En revanche, le tableau clinique de l'intoxication aiguë fut connu en même temps que l'opium, comme en témoigne le passage de DIOSCORIDES cité plus haut.

Moins anciennes sont les descriptions classiques que l'on peut trouver dans les vieux dictionnaires de médecine [34].

ORFILA revoit 9 observations chez l'adulte [79].

Les descriptions isolées sont publiées dans la littérature courante du XIX^e siècle.

Nous n'aborderons pas ici une description détaillée de l'intoxication aiguë opiacée, avec son agitation au début, sa somnolence progressive menant au coma avec myosis, troubles respiratoires et circulatoires et sa mort en apnée. Cette étude sera faite d'après les observations d'intoxications survenues chez des enfants.

Mais il nous semble qu'une observation, publiée en France par ARNOULD [7], doit être citée ; elle souligne l'importance du phénomène de dépression respiratoire et a le mérite de lui donner le pas sur tous les autres. On ne saurait en trouver meilleure description.

Voici comment ARNOULD décrit, avec un luxe de détails, les phénomènes respiratoires observés chez son malade, jeune soldat du 1^{er} escadron du Train des Equipages, qui avait malencontreusement avalé 15 grammes de teinture alcoolique d'opium destinée à panser ses blessures :

« Les phénomènes les plus remarquables ont été du côté de la respiration, et, si je ne m'abuse, prennent une grande importance vis-à-vis de la question de physiologie pathologique ou thérapeutique que soulève l'opium...

« Les respirations étaient réduites à cinq ou même quatre par minute et se succédaient à intervalles sensiblement égaux, mais suivant un mode bizarre dont voici à peu près les caractères :

« Après une longue pause d'apnée absolue, on entendait comme un bruit de ronflement ou de stertor, une sorte de sanglot se produisant à la gorge, accompagné d'un léger soulèvement du thorax et d'une demi-inspiration ; puis, comme si ce bruit ou cette respiration pharyngienne eussent réveillé l'homme, le mouvement respiratoire commencé s'arrêtait et était suivi, sans interruption, d'une respiration profonde et complète mais unique... il accomplissait quatre fois par minute ce singulier mouvement composé d'une respiration avortée et d'une respiration entière... il était tout simple de penser que le danger était là, et que tous les efforts devaient essentiellement converger vers ce but : faire respirer le malade... Dès qu'on l'abandonnait à lui-même, les longs silences entrecoupés du stertor intermittent et de la respiration profonde, unique, reparaissaient et reprenaient leur inquiétante régularité. »

Nous verrons en effet quel rôle capital ces phénomènes jouent dans le tableau d'intoxication aiguë par les opiacés que nous allons maintenant analyser chez l'enfant.

Observations et symptomatologie de l'intoxication par opiacés chez les jeunes enfants

- REVUE DES OBSERVATIONS
- ANALYSE DES SYMPTOMES
- SCHÉMA D'UN TABLEAU CLINIQUE

REVUE DES OBSERVATIONS

Ayant envisagé les aspects pharmacologiques et toxicologiques de l'opium et de ses dérivés, ainsi que leur devenir dans l'organisme, nous pouvons maintenant aborder l'étude de l'intoxication aiguë accidentelle par opiacés chez l'enfant.

Historiquement, ce sont les intoxications aiguës accidentelles d'origine thérapeutique qui furent les premières décrites : au début du XIX^e siècle, l'action de ces drogues et la sensibilité particulière de l'enfant étaient encore peu connues. Nous avons revu quelques-unes de ces premières descriptions qui donnent le tableau réalisé chez de très petits enfants.

Mais actuellement, l'erreur thérapeutique est l'exception. La majorité des intoxications aiguës accidentelles aux opiacés est due à l'ingestion volontaire de ces produits par des enfants alors plus âgés, les drogues en cause sont, plus souvent, des dérivés de l'opium que des opiacés vrais.

L'observation particulièrement complète de ce tableau, faite dans le Service de M. le Docteur SÉE, démontre l'efficacité de la nalorphine dans le traitement de tels accidents.

Nous avons pu recueillir, grâce à la bienveillance de M. le Professeur THIEFFRY, les observations de quelques cas hospitalisés dans son Service ; elles illustrent l'extrême variabilité du processus toxique.

Enfin, nous avons revu les cas publiés dans la littérature depuis l'emploi de la nalorphine, et nous avons noté l'action de celle-ci lorsqu'elle fut employée.

De cet ensemble d'observations, nous tenterons de dégager les modalités symptomatologiques de ces accidents chez l'enfant.

I. — OBSERVATION DU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-DENIS

Lysiane M..., âgée de un an, est admise dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Saint-Denis, le 8 mars 1962, à 11 h 30, pour intoxication à la codéine-codéthyline.

Antécédents :

C'est la quatrième enfant d'une mère bien portante. Née à terme après une grossesse normale, elle n'a présenté aucun incident néo-natal. Son développement staturo-pondéral et psycho-moteur a été normal, elle n'a jamais été malade.

Dans la fratrie, le frère aîné, âgé de six ans, présenterait un retard psycho-moteur probablement lié à une naissance difficile suivie immédiatement de troubles respiratoires.

Les conditions socio-économiques de la famille semblent très moyennes.

Histoire de la maladie :

Le 8 mars, à 8 h 30 le matin, alors que la mère s'occupait des autres enfants, Lysiane s'empare d'un tube de dragées de néocodion. Quand la mère se retourne, le tube est ouvert, l'enfant, sur sa chaise, est barbouillée de vert, des comprimés sont épars devant elle et d'autres sont retrouvés par terre. L'enfant en aurait avalé treize.

Immédiatement, la mère essaie de la faire vomir sans succès ; elle lui fait boire un bol de lait et la confie à sa voisine.

Vers 10 heures, l'enfant est extrêmement somnolente et son visage est gonflé, on la mène au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

C'est vers 11 heures que l'enfant arrive à l'hôpital, dans le coma. On est frappé par l'existence d'un œdème important au niveau du visage et de gros troubles vaso-moteurs avec érythème diffus prononcé, cyanose des extrémités et péri-buccale.

Il existe un myosis serré avec abolition du réflexe photo-moteur, le réflexe cornéen est conservé.

Les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés, le cutané plantaire est en flexion des deux côtés, il n'y a pas de signes méningés.

On compte 20 mouvements respiratoires par minute et 180 pulsations par minute. La tension artérielle dont la maxima est à 5 vers 11 h 30, devient bientôt imprenable ; la température est à 35°9 C.

On pratique une injection de :

— caféine : 1 ampoule ;

— sulfate d'atropine : 1/8^e mg.

D'après le nombre de dragées ingérées, on évalue que l'enfant a absorbé environ :

— 165 mg de codéine ;

— 165 mg de codéthyline.

Le Centre d'Information du Professeur GAULTIER, consulté par téléphone, recommande l'injection de nalorphine et le transport immédiat vers un centre spécialisé où la respiration assistée pourra être mise en œuvre en cas de dépression respiratoire.

On a posé une perfusion I.V. de sérum glucosé isotonique avec 25 mg de succinate d'hydrocortisone.

A 11 h 30, on injecte par voie intramusculaire 1 mg de nalorphine ; dans les minutes qui suivent, on note une diminution nette de l'érythème et l'enfant crie et mâchonne.

A midi, la température est à 37° C.

L'enfant est transportée dans le Service de M. le Professeur THIEFFRY où elle arrive toujours dans le coma, mais sans aucun trouble respiratoire. Cet état persiste toute la journée du 8 mars et le 9 mars.

Pendant ces deux jours, la prise horaire des signes vitaux ne donne lieu à aucune inquiétude :

- la maxima de la T.A. s'établit en trois heures aux alentours de 7 cm Hg et oscille entre 7 et 9 ;
- le pouls oscille entre 100 et 160 pulsations-minute ;
- la respiration reste, en moyenne, à 20 mouvements par minute.

Aucun signe anormal n'est retrouvé à l'auscultation pulmonaire.

Le 10 mars, l'enfant est consciente, l'examen neurologique est normal. On note l'existence d'un ballonnement abdominal qui persistera quelques jours, sans aucun trouble associé.

L'enfant est rendue à sa famille le 14 mars 1962.

L'hémogramme trouvait une numération rouge normale :

- 5.600 G.B. dont 61 % granulocytes avec 9 % éosinophiles, 28 % lymphocytes, 11 % monocytes.

QUELQUES REMARQUES SUR CETTE OBSERVATION

Le tableau réalisé par cette intoxication est bien caractéristique de ce type d'accidents.

Dans les circonstances de survenue, nous retrouvons les facteurs bien connus de : fratrie nombreuse, mère très occupée et négligence du rangement des médicaments.

Mais on est frappé par le bas âge de cette enfant. Certes, les petits de un an portent volontiers à la bouche tout ce qu'ils peuvent saisir, mais il semble que l'entourage n'imagine pas qu'ils puissent ainsi ingérer les médicaments, au même titre que les éléments d'un jeu ou les poussières. C'est précisément le fait qu'ils portent *n'importe quoi* à la bouche qui devrait dès cet âge rendre les parents très prudents.

Une heure et demie après l'ingestion, les éléments caractéristiques de cette intoxication sont présents :

- Somnolence qui va s'accroître progressivement, témoignant de l'atteinte de la conscience.
- Erythème et œdème qui signalent le désordre de la vaso-motricité et qui se voient volontiers avec la codéine.
- Le coma qui ne deviendra pas extrêmement profond, puisque réflexes cornéens et ostéo-tendineux seront conservés.
- Le myosis qui accompagne la narcose.

Au total, la scène est dominée par les troubles vaso-moteurs et le collapsus cardio-vasculaire avec tension artérielle imprenable.

L'injection de nalorphine pratiquée avant l'apparition de troubles respiratoires graves en prévient la survenue et signera son action antagoniste par la régression spectaculaire des troubles vaso-moteurs et l'amélioration de l'état cardio-vasculaire.

Dans ce cas, la thérapeutique a été instituée à mi-chemin entre le début des signes graves et l'apparition de troubles qui auraient mis la vie en danger. Ces troubles vitaux ne sont pas apparus, le coma a persisté, plus léger, pendant un jour. Il n'y a pas eu d'encombrement pulmonaire. Le ballonnement abdominal tardif a traduit la paralysie spastique des muscles lisses intestinaux.

* *

II. — OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DE M. LE PROFESSEUR THIEFFRY

Elles donnent une image de la diversité des tableaux réalisés par l'intoxication accidentelle aux opiacés chez l'enfant.

Nous nous permettons de les résumer ici.

• OBS. N° 1 : *Arlette L...* (I 315)

Enfant âgée de deux ans, admise en observation après l'ingestion accidentelle de 25 cachets contenant 0,20 g de cynoglosse opiacée chacun.

Le père, en chômage, est éthylique, gardé au dépôt. La fratrie se compose de dix enfants.

Le 5 mai 1961, après avoir avalé les 25 cachets, l'enfant continue à jouer ; puis elle devient somnolente.

A 18 heures : lavage d'estomac. Réflexes ostéo-tendineux diminués. La respiration est régulière et rapide, il existe des signes d'encombrement pulmonaire.

On surveille l'enfant qui reste somnolente. On n'observe aucune dépression respiratoire et l'injection de nalorphine n'est pas nécessaire.

L'enfant est rendue à sa famille le 8 février.

— *Au total* : après l'ingestion d'opiacé, survenue d'un ballonnement abdominal, de somnolence et d'encombrement pulmonaire. Aucun signe alarmant ultérieurement. Guérison spontanée.

• OBS. N° 2 : *Nadine K...* (K 519)

Enfant âgée de deux ans admise pour ingestion accidentelle de codéine-codéthyline.

C'est le cinquième enfant de la fratrie ; l'enfant a « mal poussé », fait de nombreux séjours en raison de repos et l'on note une encéphalite dans ses antécédents.

Le 29 août 1962, à 16 heures, l'enfant avale 10 comprimés contenant 12,5 mg de codéine et 12,5 mg de codéthyline chacun. Elle s'endort rapidement.

Le 30 août, vers 1 heure du matin, elle se réveille et pleure, elle est examinée à l'hôpital à 3 heures : on la trouve pâle, agitée, ayant tendance à s'endormir entre les crises de larmes, puis, réveillée par un hoquet, elle se remet à crier. Le rythme respiratoire est irrégulier : « deux inspirations profondes saccadées, type hoquet, séparées par cinq ou six secondes d'apnée ». Il n'y a pas de collapsus cardio-vasculaire, pas d'encombrement pulmonaire.

A 6 heures, l'enfant se réveille, agitée. Dans la journée, elle restera somnolente avec myosis peu serré. La respiration est normale. Elle est rendue à sa famille le 31 août.

— *Au total* : après ingestion de codéine-codéthyline, survenue d'une somnolence et d'altération du rythme respiratoire. Pas de signes alarmants ultérieurement. Guérison spontanée.

• OBS. N° 3 : *Christian B...* (K 104)

Enfant âgé de deux ans et demi, admis en observation après l'ingestion des trois-quarts d'un flacon de sirop (soit 60 mg de codéine).

Il présente un retard du développement psycho-moteur.

Le 1^{er} février 1962, l'enfant avale ce sirop dans la matinée. Vers 12 heures, il a très soif, devient rouge, s'endort et a un hoquet.

L'examen le trouve somnolent avec myosis. Le cœur est rapide, la T.A. à 8-5. La respiration est régulière, avec des signes d'encombrement pulmonaire.

A 19 h 30, on injecte 2,5 mg de nalorphine par voie intramusculaire, à titre préventif.

On note un clocher thermique dans la nuit suivante. La respiration est rapide. Conscience et mobilité sont normales.

L'enfant est rendu à sa famille le 9 février.

— *Au total* : après ingestion d'environ 4 mg/kg de codéine, survenue de somnolence, d'érythème diffus et de signes d'encombrement pulmonaire. Injection de nalorphine ; pas d'aggravation des symptômes.

• OBS. N° 4 : *Patrick M...* (G 571)

Enfant âgé de trois ans et demi, admis pour coma vigil d'origine toxique.

Le 2 novembre 1959, vers 15 heures, il absorbe accidentellement le contenu d'une boîte de pastilles (soit environ 25 mg de codéine et 40 mg de codéthyline).

A 18 h 30 : coma léger qui s'aggrave progressivement.

Vers 21 heures : quelques irrégularités respiratoires, bruit de galop. On fait un lavage d'estomac et l'on donne des analeptiques et du maxiton faible.

A 22 heures : coma, réflexe cornéen aboli, réflexes ostéo-tendineux présents. L'enfant est très pâle, ses extrémités sont refroidies. Progressivement, on note un encombrement respiratoire. L'enfant est surveillé attentivement. Vers 13 h 30, le 3 novembre, il commence à réagir et présente une mobilité spontanée. Il est rendu à sa famille le 6 novembre.

— *Au total* : après ingestion de codéine-codéthyline, survenue d'un coma avec altérations du rythme respiratoire et encombrement pulmonaire. Evolution spontanément favorable en dix heures.

• OBS. N° 5 : *Annik M...* (K 231)

Enfant âgée de seize mois, admise d'urgence pour apnée d'origine toxique. Son développement staturo-pondéral a été lent. Un frère, âgé de deux ans et demi, ne parle pas encore. La famille loge dans deux pièces sans cuisine et l'enfant est mise à la crèche le jour.

Le 12 avril 1962, à 15 heures, elle avale accidentellement 15 comprimés contenant 5 mg de codéthyline chacun. Après une période d'agitation, l'enfant devient somnolente, avec des soubresauts. A 16 heures, il existe une altération du rythme respiratoire, une raideur des membres supérieurs, une alternance de cyanose et de pâleur. A 17 h 15 : coma complet, aréflexie, cyanose et refroidissement des extrémités, pouls rapide. La respiration devient irrégulière avec apnées. On met en œuvre une respiration artificielle. On assiste à un encombrement pulmonaire, les membres sont toujours en semi-contraction.

A 21 h 30, on pratique une intubation trachéale et une aspiration des voies aériennes supérieures : la respiration spontanée ne réapparaît pas, on branche l'appareil d'Engström.

A 23 h 30, l'enfant s'agite, respire seule, mais irrégulièrement. Les réflexes ostéo-tendineux réapparaissent. On met en place une perfusion veineuse de sérum glucosé.

Le lendemain matin, à 3 h 30, on arrête l'Engström, on extube sans incidents. La respiration spontanée est normale. L'enfant reste somnolente et agitée jusqu'au soir, puis tout revient à la normale.

— *Au total* : après ingestion de codéthyline, survenue d'un coma et d'une dépression respiratoire ayant nécessité une respiration assistée pendant dix heures. Guérison.

• OBS. N° 6 : *Lionel B...* (L 173)

Enfant âgé de dix-huit mois admis pour intoxication à la codéine codéthyline.

Né au terme de huit mois, il pesait 2.400 g à la naissance et la prise de poids a été insuffisante pendant les premiers mois.

Le 11 mars 1963, à 14 h 30, l'enfant avale environ 24 comprimés contenant 12,5 mg de codéine et 12,5 mg de codéthyline chacun. Une demi-heure après, il devient rouge et somnolent.

A 15 heures, on tente un lavage d'estomac qu'une apnée doit faire interrompre. L'enfant est alors très somnolent, ses téguments très rouges, la pupille est en myosis serré. Pouls et respiration sont normaux.

On fait 1/2 mg de nalorphine par voie intraveineuse et l'on accomplit le lavage sans incidents.

A 16 h 40 : coma vigile, érythrose nette, respiration rapide. Pas d'encombrement pulmonaire. On injecte de nouveau 1/2 mg de nalorphine.

A 19 h 15 : l'état de l'enfant s'aggrave : facies grisâtre, contractions toniques, regard fixe, conscience abolie.

Vers 19 h 30, surviennent deux apnées. On pratique immédiatement une respiration artificielle manuelle.

A 20 heures : les mouvements respiratoires spontanés sont faibles ; on pratique une intubation trachéale branchée sur appareil d'Engström. Le coma persiste dans la nuit.

Le lendemain, la canule est enlevée. L'enfant, conscient, respire normalement. L'examen neurologique est normal, il n'y a pas d'encombrement pulmonaire.

L'enfant est rendu à sa famille le 14 mars.

— *Au total* : après ingestion de codéine-codéthyline, survenue d'un érythème diffus, de coma et de dépression respiratoire.

Guérison après injection de nalorphine et respiration assistée.

REMARQUES SUR CES SIX OBSERVATIONS

L'âge des enfants se situe entre un et trois ans, comme il est de règle dans ce type d'accidents.

Sur les 6 observations, on note :

- 2 cas d'intoxication minime où la simple surveillance a suffi (*obs. n^{os} 1, 2*);
- 1 cas où l'injection de nalorphine dès les premiers symptômes (érythème, somnolence, hoquet) semble avoir prévenu la survenue de désordres plus graves (*obs. n^o 3*);
- 1 cas où des signes graves (coma vigil, encombrement respiratoire) ont régressé en dix heures sans autre traitement qu'une surveillance attentive (*obs. n^o 4*);
- 2 cas où de sévères désordres sont apparus (coma, dépression respiratoire) et ont nécessité la mise en œuvre d'une assistance respiratoire malgré l'injection de nalorphine chez l'un d'eux.

Ces enfants sont les deux plus jeunes de la série et le moins âgé a présenté des signes neurologiques pseudo-convulsifs au début de l'évolution (*obs. n^{os} 5, 6*).

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Sur les 6 enfants observés :

- 3 ont eu un développement staturo-pondéral difficile au début de la vie (*obs. n^{os} 2, 5, 6*);
- 2 présentaient un retard psychomoteur (*obs. n^{os} 2, 3*).

CONTEXTE FAMILIAL

On note :

- dans 2 cas, des conditions socio-économiques très défavorisées (*obs. n^{os} 1 et 5*);
- dans 2 cas, une fratrie nombreuse (*obs. n^{os} 1 et 2*);
- dans 1 cas, l'existence d'un frère ayant un retard psychomoteur (*obs. n^o 5*).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La formule sanguine a trois fois montré un pourcentage notable de monocytes — rappelons que, normalement, leur chiffre rejoint la valeur adulte à l'âge de dix mois.

L'examen des urines a trois fois décelé la présence de nombreuses cellules épithéliales dans le culot de centrifugation.

Lorsque l'E.E.G. a été fait, il a montré un tracé classique de coma médicamenteux avec des modifications généralisées à type d'ondes lentes polymorphes amples et de rythmes rapides.

III. — QUELQUES CAS RÉCENTS PUBLIÉS DANS LA LITTÉRATURE

Depuis une certaine époque, les dangers de l'administration des dérivés de l'opium chez l'enfant sont bien connus et des règles de prudence ont été établies quant à leur prescription.

Cependant, on trouve encore dans la littérature récente la description de quelques accidents d'origine thérapeutique chez les jeunes enfants.

En premier lieu, les apnées de nouveau-nés dont les mères avaient reçu de la morphine en cours de travail. ECKENHOFF [39] rapporte comment l'injection de nalorphine les guérit et comment elle peut les prévenir si elle est administrée à la mère trente minutes avant l'accouchement.

Depuis, la nalorphine a prouvé son efficacité contre d'autres antalgiques de synthèse.

Plus fréquemment que la morphine, l'agent toxique est la codéine, souvent incorporée dans les drogues antitussives et dont l'action toxique est certainement sous-estimée en général.

En 1960, WEILL [98] a décrit une intoxication grave.

Chez un enfant de un mois, par suppositoire « pour bébé » dont la vente était libre : ils contenaient, entre autre, 5 mg de phosphate de codéine par suppositoire et il était indiqué sur la boîte d'en administrer de 1 à 4 par jour (rappelons que la posologie du Codex pour la codéine est de 2,5 mg par année d'âge). Le pharmacien les avait fournis pour combattre une toux persistante.

A 9 heures du matin, après la mise en place du premier suppositoire, le nourrisson devient somnolent et régurgite, il ne suce plus.

A 21 heures, il existe une cyanose péri-buccale, on met un second suppositoire et l'on assiste la nuit à l'apparition de troubles respiratoires avec irrégularités du rythme, apnées, cyanose intense, hypothermie et collapsus cardio-vasculaire. L'enfant est hospitalisé, le lendemain, avec une dépression respiratoire alarmante qui n'est guère améliorée par les analeptiques usuels.

A 16 heures, on fait 1 mg de nalorphine et, une demi-heure plus tard, la cyanose disparaît, la respiration devient plus ample. Les apnées persistent très espacées, nécessitant l'injection de 1 mg de nalorphine le jour suivant. Puis tout revient progressivement à la normale.

A l'étranger, STRAKOVA [91], en Tchécoslovaquie, observe 7 cas d'intoxication à la codéine chez le nouveau-né. La codéine avait été donnée par erreur à la place de chloramphénicol. Le cas le plus

grave présenta des épisodes d'apnée, les autres, des crises convulsives suivies de coma. Tous guérissent après un traitement symptomatique.

DAVIS [30] décrit le cas suivant :

Un enfant de trois mois auquel était administrée une potion antitussive à dose de 2 cuillerées à café toutes les deux heures. Dix prises successives (équivalent à environ 120 mg de codéine) plongèrent le nourrisson dans un coma profond avec myosis, cyanose intense, hypothermie et respiration irrégulière coupée d'apnées. Les analeptiques, l'intubation trachéale et la respiration assistée lui sauvèrent la vie.

A cette occasion, DAVIS évoque 14 observations d'intoxications à la codéine hospitalisées au Children's Medical Center de Boston, et il signale l'efficacité de la nalorphine.

Il est probable que la majorité de ces cas résultent d'intoxications accidentelles non thérapeutiques : c'est en effet de nos jours le mode d'intoxication le plus fréquent, ainsi que nous l'avons signalé.

Ainsi SCHULZ [85] observe en Allemagne, en 1958 :

Le cas d'une fillette âgée de trois ans ayant absorbé accidentellement une quantité importante de dérivés de l'opium dont l'éthyl-morphine.

Six heures après, elle est hospitalisée dans un coma profond, aréflexique avec myosis serré, une respiration irrégulière avec pause type Cheynes-Stokes et une cyanose importante, œdème pulmonaire. Environ dix heures après l'ingestion du toxique, on pratique l'injection intraveineuse lente de 10 mg de nalorphine et, trente minutes après, le pouls restant lent, une nouvelle injection de 5 mg. L'amélioration est immédiate, l'enfant commence à crier au cours de la première injection et, deux heures plus tard, elle s'assoit dans son lit.

Un dernier exemple, malheureux, nous est fourni par l'observation par TABBANE et CORCOS [94], en Tunisie :

Le 7 avril 1960, en début de matinée, un enfant âgé de dix-huit mois avale accidentellement 17 pilules de terpine-codéine (soit 680 mg de codéine).

Une demi-heure après, la face est gonflée avec un urticaire, les conjonctives sont injectées. Après une raideur passagère, s'installe une somnolence progressive, des troubles respiratoires et une cyanose généralisée.

A l'hôpital, on pratique un lavage d'estomac, l'enfant est dans un coma calme profond avec une cyanose généralisée, hypothermique. La respiration de type Cheynes-Stokes à 25 par minute. Il existe quelques gros râles bulbeux dans les champs pulmonaires.

Les analeptiques et l'oxygène font régresser la cyanose, mais le coma et les troubles respiratoires persistent. Le lendemain, la température s'élève à 40° C et l'enfant meurt en apnée.

Dans leur commentaire, les auteurs signalent l'existence de la nalorphine.

<i>Service, Nom</i>	<i>Sexe, Age</i>	<i>Produit Dose</i>	<i>Début après</i>	<i>Principaux signes</i>	<i>Traitement</i>	<i>Evolution</i>
Dr. SEE Lysiane M...	F. 1 an	Codéine 165 mg. Codéthylène 165 mg.	1 h.	Oedème du visage, érythème diffus, Coma - Collapsus Polypnée	Caféine, Atropine Nalorphine 1 mg. I.M.	Coma sans troubles associés Guérison en 36 heures
Dr. THIEFFRY (1) Ariette L...	F. 2 ans	Cyanoglosse opiacée 6 g.		Somnolence, ballonnement abdominal, réflexes diminués. Encombrement pulmonaire	Lavage d'estomac surveillance	Pas de signes alarmants
(2) Nadine K...	F. 2 ans	Codéine 125 mg. Codéthylène 125 mg.	10 h.	Somnolence et agitations Hoquet. Dépression respiratoire et encombrement	Surveillance	Favorable en 24 heures
(3) Christian B...	H. 2 ans 1/2	Codéine 60 mg.	2 h.	Somnolence, hoquet, érythème. Encombrement pulmonaire	Nalorphine 2 mg. 1/2 I.M.	Pas de signes alarmants
(4) Patrick M...	H. 3 ans 1/2	Codéine 25 mg. Codéthylène 40 mg	5 h.	Coma léger, s'accentuant Dépression respiratoire et encombrement pulmonaire	Lavage d'estomac Anaesthésiques Maxiton faible	Favorable en 24 heures
(5) Annick M...	F. 16 mois	Codéthylène 75 mg.	1 h.	Agitation, sauts, coma profond. Dépression respiratoire, encombrement pulmonaire	Respiration assistée. Intubation trachéale	Favorable en 24 heures
(6) Lionel B...	H. 18 mois	Codéine 300 mg Codéthylène 300 mg	1/2 h.	Somnolence, érythème, myosis, coma, dépression respiratoire, contrac- tions toniques, après	Lavage d'estomac Nalorphine 1/2 mg. I.V. + Nalorphine 1 mg. I.V.	Favorable en 24 heures

TABLEAU 3

TABLEAU 4

CAS REVUS DANS LA LITTÉRATURE RÉCENTE

<i>Auteur</i>	<i>Sexe, Age</i>	<i>Produit Dose</i>	<i>Début après</i>	<i>Principaux signes</i>	<i>Traitement</i>	<i>Evolution</i>
WEILL 1960	1 mois	Phosphate de Codéine 10 mg	3 heures	Dépression respiratoire collapsus cardio-vasculaire, myosis	Analeptiques Nalorphine 1 mg répétée 1 fois	Favorable en 36 heures
DAVIS 1960	3 mois	Codéine 120 mg	-	Coma, aréflexie, myosis, dépression respiratoire, cyanose	Analeptiques Respiration assistée. Intubation trachéale	Favorable
SCHULTZ 1958	Fém. 3 ans	Dérivés de l'opium, Ethyl morphine	-	Coma, aréflexie, myosis Dépression respiratoire cyanose	Nalorphine 10 mg I.V. lente ... 30' après 5 mg I.V. → cris	S'assoit sur son lit 2 heures après
TABANE 1960	18 mois	Codéine 680 gr	1/2 heure	Oedème du visage, urticitaire, somnolence dépression respiratoire Collapsus	Analeptiques Oxygène	Mort en apnée après 12 heures

TABLEAU 5 — INTOXICATIONS THERAPEUTIQUES

Tableau des observations où la dose ingérée est indiquée

Auteur	Date	Age de l'enfant	Produit =Equiv. morph.	Début	Principaux signes	Traitement	Evolution
EVANS (43)	1865	N. né	Liquor opii	-	Somnolence-sueurs-myosis-apnées	Café-Respiration artificielle 1/2 h.	Mort en 12 heures
STEINMAN (89)	1863	N. né	Laudanum quelques gouttes	2 h.	Convulsions → apnées, arrêts cardiaques- OAP-ballonnement abdominal	Respiration artificielle	Guérison
BALFOUR (9)	1856	4 jours	Laudanum - 0,60 mg	4 h. 1/2	Coma-Spasme permanent des pouces-paleur-cyanose	Stimulations Whisky	Mort en 14 heures
SMITH (88)	1854	5 jours	Sirop opium - 0,30 mg	1/2 h.	Coma-myosis-mouvements spasmodiques. Apnées - Respiration ↗	-	Mort en 18 heures
DEMOUY (33)	1880	3 sem.	Laudanum - 50 mg	2 h.	Somnolence-Convulsions +++ arrêts cardiaques Respiration ↗	Stimulations Respiration artificielle	Favorable en 36 heures
POUCHET (81)	1895	3 sem.	Solut. Chl. morph. - 50 mg	3/4 h.	Contracture-apnée-hoquet- apnées	Stimulations Café-Tractions de la langue	Mort en 36 heures
Mc CARREL (62)	1890	4 sem.	Sulf. morph. - 12 mg	1/2 h.	Somnolence-pâleur apnées-myosis-coma	Whisky ++ répété. Belladone. Stimulations	Favorable en 16 heures
SACLE (87)	1902	27 jours	Poudre Dover - 8 mg	-	Coma-myosis-apnées, 4 respirations/minute Cyanose	Stimulations Café-Strychnine- Atropine	Favorable en 22 heures
MORGAN (88)	1888	1 mois	Laudanum	8 h.	Semi coma -	Stimulations	Favorable en

(N°1)			- 4 mg		myosis-Respiration ↘		
LODGE (59)	1858	6 sem.	Sirop de Pavot 1 cac	7 h.	"Narcotisme complet"	Stimulations Bains de moutarde	Favorable en 12 heures
GRIFFITHS (55)	1843	7 sem.	Poudre Dover - 6 mg	-	Signes classiques du narcotisme	-	Mort en 20 heures
MIGNON (68)	1881	6 mois	Laudanum - 40 mg	2 h.	Secousses-sauts-hoquet-coma- myosis-Respiration ↘ apnées	Stimulations Respiration artificielle 16 h.	Favorable en 16 heures
MURRAY (73) (N° 1)	1857	1 an	Laudanum - 12,5 mg	1/2 h.	Somolence-myosis- Respiration précipitée - puis lente, irrégulière	Stimulations Café	Favorable en 16 heures
MURRAY (73) (N° 2)	1857	17 mois	Muriate de morphine 1 cac	1/2 h.	Somnolence-pâleur- refroidissement- ↘ myosis-respiration	Stimulations Café-galvanisme	Favorable en 12 heures

TABLEAU 6 — INTOXICATIONS PAR INGESTION VOLONTAIRE

Tableau des observations où la dose ingérée n'est pas indiquée

Auteur	Date	Age de l'enfant	Produit =Equiv.morph.	Début	Principaux signes	Traitement	Evolution
CREEEN (28)	1859	2 ans	Pastilles ?	1/4 h.	Somnolence-myosis-pouls filant-pâleur	Emétiques → vomissements stimulations	Favorable en quelques heures
DODGE (36) (N°2)	1869	2 ans 3 mois	Laudanum	1/2 h.	Somnolence-pâleur-refroidissement-pouls lent-prurit	Stimulations Belladone	Favorable en 6 heures

IV. — ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES

A l'opposé des accidents par ingestion volontaire d'opiacés, l'observation de WEILL [98] nous rappelle que l'accident thérapeutique est toujours possible : c'était le cas le plus fréquemment rencontré autrefois. On utilisait facilement le Laudanum, le sirop d'opium, la poudre de Dover ou l'élixir parégorique pour calmer les diarrhées du nourrisson. Ailleurs, comme le signale la thèse d'EVRARD [44], on donnait couramment au bébé un peu de décoction de têtes de pavot pour calmer ses cris importuns (cette lutte, le papyrus d'EBERS en témoigne, remonte elle aussi à la nuit des temps!).

Soit que l'enfant fût particulièrement sensible à de petites doses d'opiacés, soit qu'on lui en administrât par erreur des doses franchement toxiques, les accidents étaient nombreux.

Privés d'un antidote efficace et des méthodes modernes d'assistance respiratoire, les médecins devaient pendant les longues heures d'élimination du toxique pratiquer des manœuvres respiratoires et stimuler leur petit malade par tous les moyens. Ils obtinrent souvent des guérisons grâce à leur remarquable persévérance.

Nous avons récapitulé en un tableau (*tableaux III et IV*) les éléments caractéristiques des quelques observations de cette époque que nous avons pu retrouver.

REMARQUES SUR CES OBSERVATIONS

Les doses d'opiacés ayant provoqué ces intoxications sont très variables. La sensibilité spéciale du jeune enfant s'exprime dans les cas où ces doses étaient infimes, alors que la complexité de ce problème devient évidente lorsque les enfants bien traités ont guéri après absorption d'une dose franchement toxique, parfois même pour un adulte.

La symptomatologie chez ces très jeunes enfants est dominée par les phénomènes neurologiques à type de convulsions.

Enfin, soulignons que seul un traitement symptomatique acharné, prolongé aussi longtemps que l'enfant était en danger, a permis d'éviter la mort.

ANALYSE DES SYMPTOMES

• SIGNES NEUROLOGIQUES

1) L'EXCITATION :

Elle est parfois très marquée, se traduit par des spasmes, des convulsions, une agitation extrême. C'est en particulier le cas chez les tous petits et elle est peut-être aussi plus fréquente dans l'intoxication par les opiacés vrais (contenant entre autre Thébaine et Narco-tine qui, d'après Cl. BERNARD, sont plus convulsivants et excitants que codéine et morphine).

Dans les observations d'enfants plus âgés qui concernent presque toutes l'absorption de codéine ou codéthyline et aucune celle d'opiacés vrais, cette phase est moins violente, plus transitoire et parfois n'a pas été remarquée (cas de DODGE, n° 2).

2) LA DÉPRESSION :

Elle survient progressivement. Au début, elle semble être le résultat d'une interruption entre les excitations toujours présentes et les réponses motrices dues à une perte de conscience progressive. C'est ainsi que l'on voit des enfants parler et s'agiter quand on les tire de leurs somnolence. Au même titre, certains anciens notent que le malade ne respire que lorsqu'on l'incite à y penser.

Par la suite, un coma s'installe et devient de plus en plus profond.

Le degré de dépression atteint dépend de la dose absorbée et de la sensibilité, et, dans plusieurs cas, toute l'évolution se fera sur un mode d'agitation et de somnolence intriquées ou de coma vigil.

3) RÉFLEXES :

Les modifications des réflexes sont en rapport avec la profondeur du coma et permettent d'apprécier celle-ci. Elles n'ont, par ailleurs, rien de caractéristique.

• SIGNES RESPIRATOIRES

Au début rapide et superficielle, la respiration deviendra progressivement lente, moins ample, pour aboutir enfin à de longues apnées coupées d'inspirations brusques.

Ce schéma se voit à tous âges, pour peu que la dose ingérée ou la sensibilité de l'enfant soient suffisantes.

Le hoquet observé au début correspond sans doute à l'émergence brusque d'une excitation dans cette dépression générale et qui parfois « réveille le malade ». Dans les cas extrêmes, il est souvent noté que la respiration est à 4 par minute, ce rythme correspondrait-il à un cycle sous-jacent aux processus normaux d'excitation du centre respiratoire médullaire et lié à une élévation donnée du seuil d'excitabilité vagale au CO_2 ?

Ces mêmes inspirations sont très amples et tentent de compenser l'anoxie.

La dépression respiratoire survient dans la majorité des cas après l'installation du coma ou en même temps que celle-ci, excluant par là l'hypothèse d'un coma d'origine purement anoxique à point de départ respiratoire.

L'encombrement respiratoire, inconstant, surtout retrouvé dans les observations à la codéine, traduit l'atteinte des centres régulateurs de la vaso-motricité avec production d'œdème.

• SIGNES VASO-MOTEURS

Ils sont au maximum dans les intoxications à la codéine où l'érythème diffus, prédominant à la face, accompagné d'œdème du visage, est frappant dans les cas graves.

• SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

L'arrêt cardiaque est possible dès qu'une apnée est très prolongée.

La baisse de la T.A., l'apparition d'un pouls rapide et filant semblent dépendre de l'anoxie. Les grands collapsus sont en effet toujours liés à des désordres respiratoires graves et régressent avec l'instauration d'une ventilation satisfaisante, par l'antidote ou par les manœuvres d'assistance.

- L'ETAT DE LA PUPILLE

Le myosis est toujours associé à un état de narcose : il n'apparaît pas avant la somnolence.

Il se change en mydriase en fin d'évolution lorsque l'anoxie centrale est extrême.

- LE BALLONNEMENT ABDOMINAL

Témoin de la paralysie spastique des muscles intestinaux, il se voit en règle en fin d'évolution, une certaine quantité de gaz et de matières s'étant accumulés.

- OLIGURIE

Due à la stimulation du centre antidiurétique et au spasme du sphincter.

Elle prive l'organisme de la voie majeure d'élimination du toxique.

- TRANSPARATION

Selon MURRAY, elle jouerait un rôle dans l'élimination du toxique, mais aucun dosage n'a été fait à notre connaissance.

SCHEMA D'UN TABLEAU D'INTOXICATION AIGUE ACCIDENTELLE CHEZ LE JEUNE ENFANT

Quel que soit le mode d'introduction du médicament dans l'organisme, erreur thérapeutique ou ingestion volontaire, l'ennemi une fois dans la place, tout un cortège de manifestations d'intensité et de gravité variable va se dérouler inexorablement.

Après environ une demi-heure de répit, la bataille s'engage. Elle peut débiter par une réaction violente de l'organisme avec agitation, spasmes, soubresauts : c'est le cas des plus jeunes enfants qui risquent une apnée et un arrêt cardiaque au décours d'une convulsion.

Ailleurs, chez les plus âgés, le début est plus progressif. L'enfant est mal à l'aise, agité, sa tête devient pesante, il se plaint de vertiges, de nausées, sa bouche est sèche, il est hyperesthésique et l'acuité de ses sens est exaltée.

Encore conscient de toutes ces perceptions insolites qui l'envahissent, il est extrêmement angoissé. Il pleure et s'agite.

Rapidement survient une somnolence contre laquelle il ne pourra bientôt plus lutter. Ses pupilles se resserrent en même temps que surviennent des troubles vaso-moteurs, il peut être pâle et moite, ou, au contraire, couvert d'un érythème intense. Une cyanose des lèvres et des ongles, intermittente au début, témoigne des troubles d'oxygénation. En effet, la respiration est devenue rapide, superficielle et irrégulière avant de se ralentir.

A ce stade, si l'on réveille le petit malade, si on le force à bouger, à respirer, sa coloration devient meilleure. Mais bientôt l'enfant ne peut plus coopérer à son traitement et sombre dans un coma profond d'où les stimulations les plus énergiques ne parviennent à le tirer. Dès lors, le médecin reste seul à lutter.

Tous les signes vont progressivement s'accroître : le rythme respiratoire s'altère gravement, les mouvements en sont ralentis puis s'espacent, entrecoupés de périodes d'apnée pendant lesquelles l'enfant est extrêmement cyanosé. Un brusque hoquet peut annoncer la survenue d'une longue inspiration bruyante. Le pouls est petit, filant ; la tension artérielle imprenable, l'enfant gît inconscient, aréflexique, baigné de sueur ; le transit intestinal est arrêté, les urines, rares, sont retenues par le sphincter contracté.

L'évolution peut s'étaler sur plus de dix heures ; ce sont les signes respiratoires qui vont encore s'aggraver : finalement, on ne note que 3 à 4 mouvements respiratoires par minute, les apnées semblent interminables, la cyanose est impressionnante.

Une mydriase, témoin de l'anoxie cérébrale, précède de peu la mort dans un tableau d'asphyxie totale.

Mais ce drame peut être évité grâce à un traitement précoce et bien conduit.

C'est ce chapitre que nous allons maintenant envisager.



Traitement

— TRAITEMENT IMMÉDIAT

— TRAITEMENT AU COURS DE L'ÉVOLUTION

TRAITEMENT IMMÉDIAT

Les modalités du traitement de l'intoxication aiguë par les opiacés sont conditionnées par les circonstances dans lesquelles l'enfant est vu. Celles-ci sont extrêmement variables.

— I —

Envisageons d'abord les cas d'extrême urgence :

On peut se trouver d'emblée devant un enfant dont l'état est extrêmement grave. Soit tout au début de l'évolution, à la période d'excitation, lorsque celle-ci se manifeste par de violents spasmes et des convulsions qui peuvent être suivies d'apnée et d'arrêt cardiaque. Soit, à l'opposé, après des heures d'évolution, lorsque la dépression du centre respiratoire est telle que les apnées sont presque complètes et l'arrêt cardiaque également menaçant.

Devant l'apnée, le pronostic vital est une question de secondes, et il faut savoir procéder immédiatement à une véritable ressuscitation.

La seule méthode valable est la ressuscitation orale par insufflation d'air bouche à bouche, associée, en cas d'arrêt cardiaque, à la ressuscitation cardiaque à thorax fermé. Ces méthodes, récemment remises au point par des études américaines (SAFAR [82]) et norvégiennes, et décrites par NOVIANT [76], ne nécessitent aucun matériel. Mais leur connaissance très précise est indispensable si l'on veut qu'elles soient efficaces.

Si le cœur est arrêté ou, du moins, si aucun pouls n'est perceptible, il faut, en premier lieu, assurer une certaine oxygénation. La respiration bouche à bouche est donc toujours prioritaire.

C'est une insufflation d'air en tension positive intermittente suivie d'expiration passive par retour du poumon à son état de repos.

Alors que la respiration artificielle manuelle provoque une expiration forcée suivie d'inspiration passive et ne s'adresse qu'à l'air de réserve, soit 20 à 30 % de la capacité ventilatoire, cette méthode provoque une inspiration forcée aux dépens de la réserve inspiratoire, soit 60 à 70 % de la capacité ventilatoire.

Pour que cette insufflation soit efficace, il est indispensable de veiller à maintenir les voies aériennes supérieures libres de toute obstruction, en particulier celle que provoquerait la chute de la langue en arrière.

L'air expiré par le sauveteur sera assez riche en oxygène, à condition que celui-ci hyperventile, faisant passer son propre débit de 5 litres/minute à 10 litres/minute en prenant des inspirations deux fois plus profondes qu'habituellement.

1) TECHNIQUE DE LA RESPIRATION BOUCHE A BOUCHE :

La victime est placée en décubitus dorsal, tête basse, épaules soulevées. Sa tête est maintenue en hyperextension par une main du sauveteur appuyée sur le front. L'autre main complète l'ouverture des voies aériennes supérieures en luxant en avant la mâchoire inférieure.

Le sauveteur prend une grande inspiration, ouvre largement la bouche et l'applique fermement sur les contours de la bouche de l'enfant ; il peut englober le nez si le visage de l'enfant est assez petit ; autrement, les fuites par le nez s'évitent en appuyant la joue sur les narines de la victime. Puis il insuffle l'air en soufflant faiblement, par bouffées, jusqu'à ce que le thorax de l'enfant soit nettement soulevé. Chez un enfant plus grand, il faut souffler plus fort. Il enlève ensuite sa bouche, tout en maintenant l'ouverture des voies aériennes supérieures et laisse l'expiration passive se faire complètement.

Les insufflations se répètent plus de vingt fois par minute. En cas d'arrêt cardiaque, si après quelques insufflations le pouls n'est pas réapparu, il faut sans tarder associer à la respiration un massage cardiaque à thorax fermé. Il consiste à comprimer le cœur entre le sternum et la colonne vertébrale par des compressions sternales basses, fortes et saccadées, appliquées environ soixante fois par minute. Cette manœuvre ne peut être effectuée que par un sauveteur compétent : outre ses dangers, elle est totalement inefficace si elle n'est pas bien exécutée.

2) TECHNIQUE DU MASSAGE CARDIAQUE A THORAX FERMÉ :

Le sauveteur est agenouillé sur le même plan que l'enfant : plancher, lit dur, etc.

Il place ses deux paumes l'une sur l'autre au niveau du tiers inférieur du sternum sans appuyer sur les côtes. Chez les petits enfants, il se sert du bout de ses doigts serrés les uns contre les autres.

Environ une fois par seconde, il applique une pression rapide, vigoureuse, verticale et strictement médiane suivie d'un relâchement complet de la paroi thoracique. Cet enfoncement du sternum doit être pratiqué avec prudence, au risque de fracture de côte, rupture du foie, etc.

La ventilation est impossible pendant les compressions, on alterne en règle cinq compressions cardiaques, une insufflation, cinq compressions, etc. Il est plus aisé d'avoir deux sauveteurs. L'efficacité des compressions peut être améliorée par l'injection prudente de vaso-constricteurs.

L'évolution favorable est suivie sur l'apparition d'un pouls fémoral ou carotidien, la meilleure coloration, la régression de la mydriase qui signait l'anoxie cérébrale.

Lorsque enfin le pouls est revenu, que la respiration spontanée s'est rétablie, partiellement du moins, il faut veiller à prolonger l'insufflation bouche à bouche suffisamment pour faire totalement disparaître hypoxie et acidose. On aura alors le loisir de se procurer et d'injecter la nalorphine, par voie intraveineuse lente, ce qui mettra souvent l'enfant hors de danger — nous discuterons plus loin sa posologie.

Puis l'enfant sera transporté dans un centre spécialisé où il sera étroitement surveillé et où l'on pratiquera, au besoin, une intubation trachéale branchée sur appareil d'Engström.

— II —

Tout à fait à l'opposé de ces circonstances dramatiques, le médecin peut être prévenu immédiatement après l'ingestion d'opiacés par l'enfant.

Son premier geste sera l'évacuation de l'estomac par un lavage d'estomac à l'aide d'une solution au permanganate de potassium.

Par ailleurs, faut-il administrer la nalorphine à titre préventif, avant l'apparition des premiers désordres ? Il semble qu'il soit préfé-

nable d'attendre les premiers symptômes ; car, d'une part, il est toujours difficile d'évaluer exactement la quantité de toxique ingérée par l'enfant qui en répand autour de lui et n'avale pas tout ; d'autre part, nous avons vu que la sensibilité varie énormément d'un individu à l'autre, et l'on préfère ne pas prendre systématiquement le risque d'un surdosage en nalorphine. Il faut toujours se procurer l'antidote et le garder à portée de la main pour l'utiliser au moindre trouble. Dans les cas d'intoxication massive, le problème ne se posera pas en pratique, les désordres alarmants survenant avant même qu'on ait pu se procurer la nalorphine.

— III —

En fait, le plus souvent, on est appelé à voir un enfant extrêmement somnolent chez lequel divers troubles commencent à apparaître.

Un lavage d'estomac doit être entrepris d'urgence si l'enfant est suffisamment conscient et si l'ingestion n'est pas trop ancienne (on sait la rapidité avec laquelle l'absorption se fait). Le passage de la sonde gastrique provoque parfois une apnée. En ce cas, on cessera toute tentative jusqu'à l'obtention d'une bonne ventilation. Les émétiques sembleraient indiqués pour parer à ce risque d'apnée, mais à ce stade, ils échouent le plus souvent, le centre des vomissements étant déjà déprimé par les opiacés.

Parallèlement à cette évacuation gastrique, on pratique une injection sous-cutanée ou intra-musculaire de nalorphine à la dose de 1 à 2 mg ; elle suffit en règle à éviter l'apparition de troubles respiratoires graves. Elle peut être répétée toutes les deux heures, sans dépasser la dose totale de 40 mg.

Ces premières mesures seront suivies d'une étroite surveillance.

— IV —

Enfin, il n'est pas rare que l'enfant soit vu plus tard, déjà dans un état de coma plus ou moins profond avec des altérations du rythme respiratoire.

Un lavage d'estomac ferait courir des risques de fausses routes et d'inondation bronchique ; il est d'ailleurs trop tard pour qu'il soit efficace.

On pratique donc d'emblée une injection de nalorphine par voie intraveineuse lente. La dose à injecter n'est pas encore nettement codifiée. On redoute toujours des accidents de surdosage, sans qu'à notre connaissance aucune publication en ait jamais fait état jusqu'à présent. Il semble que les doses de 1 à 2 mg soient suffisantes pour prévenir les désordres respiratoires graves, mais qu'elles ne parviennent pas à tirer définitivement l'enfant de son coma. M. le Professeur GAULTIER [49] indique que le coma n'est dangereux qu'en fonction des désordres métaboliques qui l'accompagnent, et si une surveillance armée est possible, il n'est peut-être pas indispensable d'obtenir que l'enfant s'asseye sur son lit dans l'heure qui suit, comme le petit malade de SCHULZ qui avait reçu 15 mg de nalorphine par voie intraveineuse.

De toutes manières, il est possible de répéter les injections de nalorphine.

On pourrait aussi expliquer certains demi-échecs de la nalorphine par le fait qu'elle semble moins efficace contre la codéthyline que contre la morphine ou la codéine, d'après des études de DELAVEAU [31].

On peut ajouter au traitement l'injection d'analeptiques usuels tels que la caféine, la coramine. DELAVEAU [31] signale qu'ils auraient une action favorable quand les effets d'injections de nalorphine répétées s'épuisent de plus en plus rapidement.

Dans les cas d'intoxication par des doses massives d'opiacés, on peut se poser la question de l'efficacité d'une exsanguino-transfusion. En ce qui concerne les produits contenant de la morphine, nous avons vu que celle-ci est à son taux sanguin maximum environ une heure et demie après injection et qu'à la quatrième heure elle est à peu près également répartie dans tous les tissus. Il faudrait donc qu'une telle mesure fût prise très rapidement, vers la deuxième heure, pour être efficace.

TRAITEMENT AU COURS DE L'ÉVOLUTION

Quelles qu'aient été les circonstances du début du traitement, certaines mesures restent à prendre en ce qui concerne l'évolution ultérieure.

Si aucun désordre n'est apparu, ou si la nalorphine a fait régresser tous les symptômes, on se bornera à surveiller l'enfant de près en notant à intervalles réguliers l'état du pouls, de la tension artérielle et la fréquence respiratoire.

On fera de même si l'enfant est resté dans un état comateux, en veillant à éviter tout encombrement des voies aériennes par une fréquente aspiration oropharyngée et même trachéale. En outre, on prendra toutes les précautions de règle au cours d'un coma : perfusion de liquides appropriés pour maintenir l'équilibre hydro-électrolytique, sondage vésical, changements fréquents de position, etc.

Mais quel que soit le cas, l'assistance respiratoire doit rester le souci majeur en cours de traitement : on peut toujours voir réapparaître des apnées chez un enfant dont l'état s'était amélioré : la nalorphine pouvant être impuissante à combattre une intoxication gravissime, ou son action pouvant s'épuiser.

Après les premiers soins, il faudra donc, de toutes manières, faire transporter l'enfant dans un centre équipé pour mettre en œuvre une assistance respiratoire, si elle est nécessaire. Il est préférable de s'adresser, pour ce faire, à des ambulances équipées d'appareils à insufflation manuelle.

Dans ces services spécialisés, la méthode de choix pour assister une respiration dont les désordres sont d'origine bulbaire est l'intubation trachéale avec insufflation rythmique d'oxygène alterné avec du carbogène. En effet, l'action du poumon d'acier serait contre-carrée par les contractions rythmiques spontanées du diaphragme.

Pour des troubles mineurs, ou lorsque les appareils nécessaires font défaut, on peut installer l'enfant sur le ventre sur un plan basculant alternativement dans les deux sens à raison de neuf mouvements par minute. Cette méthode utilise le mouvement des viscères abdominaux pour actionner le diaphragme, elle peut être appliquée avec un matériel de fortune (planche sur un axe); M. le Professeur GAULTIER signale qu'elle est particulièrement indiquée chez l'enfant. Mais elle n'est valable qu'en cas de désordres mineurs, à type d'irrégularités respiratoires, sans apnées prolongées.

Considérations sur les mécanismes de la lutte contre la toxicité

- LA NALORPHINE ET SON MODE D'ACTION ANTAGONISTE
- LA DÉTOXIFICATION, FONCTION NATURELLE
- LA SENSIBILITÉ SPÉCIALE DE L'ENFANT AUX OPACIÉS

LA NALORPHINE

Dans le chapitre précédent, nous avons vu toute l'importance qu'a prise la nalorphine dans le traitement des intoxications par les opiacés. Cette drogue, relativement récente, est encore peu connue, il nous a semblé intéressant d'en revoir l'histoire, les applications et le mode d'action [12].

Pendant longtemps, les chercheurs se sont attachés à modifier les radicaux alcool et phénol de la morphine. En 1915, POHL tente une modification portant sur le radical azote et synthétise la N-allyl-norcodéine ; il indique que ce produit stimule la respiration, mais ses travaux restent ignorés. C'est seulement en 1941, avec MC CAWLEY, HART et MARSH [63], qu'une telle entreprise est à nouveau tentée et que naît la N-allyl-normorphine ou nalorphine.

L'étude des propriétés pharmacologiques de la N-allyl-normorphine permettra à UNNA [97], en 1943, de décrire ses effets contre la dépression respiratoire chez la souris morphinisée et d'en déduire la possibilité d'une action préventive.

Dans les années qui suivent, les études sont orientées dans ce sens et, en 1952, ECKENHOFF, ELDER et KING décrivent la première expérimentation sur l'humain : l'injection de nalorphine peut prévenir ou juguler la dépression respiratoire observée chez des opérés recevant de la morphine avant l'intervention.

Poursuivant ses études, en 1953, ECKENHOFF [40] signale que la nalorphine stimule la respiration déprimée par la morphine et par de nombreux autres analgésiques stupéfiants de synthèse, mais qu'elle n'a aucune action sur les dépressions respiratoires dues aux barbituriques, au cyclopropane ou à l'éther ; il note un effet dépressif chez les jeunes enfants non narcotisés.

Parallèlement, la nalorphine est utilisée contre l'intoxication aiguë par les opiacés. La première observation est publiée par FRASER [45], en 1952, elle ouvre de nouvelles perspectives au traitement des acci-

dents de surdosage des opiacés. De nombreux auteurs suivront cet exemple, essayant l'action de la nalorphine contre tous les dérivés dont la formule présente une analogie avec celle de la morphine.

Nous donnons ici un tableau récapitulant les principales caractéristiques de certaines de ces observations (*Tableau VII*).

COMMENTAIRE SUR CES OBSERVATIONS

Ces publications mettent en évidence l'action spectaculaire de la nalorphine qui peut, en quelques minutes :

- juguler les désordres respiratoires ;
- et faire sortir les malades du coma.

Ici encore, nous pouvons noter, dans le cas de CHASE, qu'une petite dose de nalorphine améliore l'état respiratoire sans restaurer la conscience.

Par ailleurs, on peut noter l'effet anormalement toxique de doses usuelles d'opiacés sur des organismes débilités.

I. — PROPRIETES DE LA NALORPHINE

En 1954, DELAVEAU [31] revoit dans sa thèse l'état des connaissances sur la nalorphine. Nous lui empruntons l'essentiel des faits cités ci-dessous.

La nalorphine, injectée seule, a sur le système nerveux central une très faible action analgésique ; elle provoque une stimulation transitoire de la respiration, suivie d'une faible dépression. Chez le toxicomane, elle produit des signes cliniques d'abstinence plus graves que ceux qui surviennent au cours d'un sevrage simple.

WILKER [99] a décrit, chez l'homme, des incidents en cas de surdosage (30 à 75 mg sous-cutanés), à type de léthargie, somnolence, terreur aiguë, myosis, transpiration, nausées, pâleur.

Injectée avant ou après la morphine ou ses analogues, elle en supprime la grande dépression respiratoire, l'action excitante et vomitive, la dépression vaso-motrice et à doses suffisantes, la narcose.

Son action a été vérifiée contre les effets de la codéine, la dihydro-morphinone, le métopan, la méthadone, le pyrrolaonidol...

Elle est inscrite au tableau A.

<i>Auteur Année</i>	<i>Sexe Age</i>	<i>Produit Dose</i>	<i>Début après</i>	<i>Symptômes</i>	<i>Traitement</i>	<i>Evolution</i>	<i>Remarques</i>
FRASER (45) 1952 N°1	H. 33 ans	Méthadone 60 mg. I.V.	3 h.	Coma, aréflexie, Respiration ↘ : 3/min.	6 h. après début Nalorphine 40 mg I.V.	Respiration ↗ en 10'. Peut marcher en 70'.	
" N°2	H. 30 ans	Méthadone 70 mg. I.V.	1 h. 1/2	Coma, aréflexie, Respiration ↘ : 12/min.	2 h. 15 après début Nalorphine 25 mg. I.V.	Respiration ↗ en 3'. Réflexes en 5'. Consciente en 5'.	
CHASE (23) 1952	H. 60 ans	Dilaudid 5 mg. S.C.	1 h.	Respiration ↘ : 8/min... Coma	Immédiat : Nalorphine, 2,5 mg. I.V. lente Répétée plus tard	Respiration ↗ en 2'. Somnolence pendant 2 jours	Poids : 48 Kg ⁵ Pneumopathie chronique
ECKENHOFF (40) 1952	H. 75 ans	Morphine 50 mg. I.M.	6 h.	Subcoma Respiration ↘	6 h. 1/4 après début Nalorphine 10 mg. I.V.	Respiration ↗ en 35". Douleurs angineuses	Artériosclérose coronarienne
DOMINO (37) 1952	F. 54 ans	Méthorphinan 5 mg. S.C.	12 h.	Subcoma, mydriase Respiration ↘ : 9/min.	Nalorphine 5 mg. I.M.	Respiration ↗ en 15'. Consciente en 35'.	Carcinomatose généralisée
BORNSTEIN (19) 1953 N°1	F. 53 ans	Méthorphinan 50 mg. S.C.	30'	Coma profond Respiration artificielle 14/min.	Coramine, amphétamine 3 h. après : Nalorphine 20 mg. I.V. lente	Amélioration transitoire Respiration ↗ en 3'. Consciente en 10'.	
N°2	F. 38 ans	Méthorphinan 25 mg.	-	Somnolence Respiration ↗	Nalorphine 5 mg. I.M.	Tremblements 20'. Respiration ↗ guérie 6 h. après	
STROBER (92) 1954	F. 22 ans	Héroïne I.V.	-	Coma-myosis- Apnée	Nalorphine 5 mg. I.V.	1' après : Respire, s'assied	
GAULTIER (50) N°1	F. 79 ans	Pyrrolamidol	-	Coma-collapsus Apnée	Nalorphine I.V. lente	En quelques secondes, respiration ↗	Tentative de suicide

Elle se présente en ampoules de 2 cm³ contenant 10 mg injectables par voie I.V., I.M. ou S.C.

La dose usuelle chez l'adulte est de 10 mg.

Chez l'enfant, on indique entre 1 et 5 mg. 0,1-0,2 mg/kg I.M. à répéter après quinze minutes, selon NELSON [105].

Les injections peuvent être répétées toutes les demi-heures sans dépasser la dose totale de 40 mg.

Outre son utilisation dans la lutte contre les intoxications aiguës par opiacés, on l'emploie parfois à titre préventif chez des parturientes ayant reçu de la morphine pour éviter l'apnée au nouveau-né ; elle est également un moyen diagnostique de la toxicomanie à la morphine et ses dérivés, mais le procédé est dangereux.

DELAVEREAU expose le résultat de ses travaux personnels sur le lapin :

« La nalorphine antagonise de façon rapide, intense et durable les effets respiratoires de la morphine, alors que les analeptiques usuels n'apportent qu'une amélioration faible et transitoire qui s'épuise rapidement lorsqu'on répète leur injection.

« Parmi ces derniers, c'est la coramine qui a donné les meilleurs résultats.

« L'action de la nalorphine a été moins efficace contre la codéthyline et la diacétylmorphine que contre la morphine et la codéine.

« Lorsque l'action de la nalorphine s'était épuisée, après des injections répétées, les analeptiques usuels ont donné de bons résultats.

« Par ailleurs, lorsque la morphine était associée à d'autres dépresseurs centraux (barbituriques, largactyl), la nalorphine avait une action faible et transitoire et les analeptiques usuels étaient plus efficaces. »

II. — DEVENIR DE LA NALORPHINE DANS L'ORGANISME [90]

1) ABSORPTION :

La nalorphine, injectée par voie sous-cutanée au chien, est plus rapidement absorbée que la morphine : le taux maximum dans le plasma est atteint trente à soixante minutes après.

2) RÉPARTITION :

La nalorphine pénètre dans le cerveau du chien plus rapidement et en plus grande quantité que la morphine :

- pour 30 mg/kg de chacune des deux drogues chez deux animaux différents, le taux de nalorphine dans le cerveau de l'un est trois à quatre fois plus élevé que celui de la morphine dans le cerveau de l'autre.

D'autre part, la nalorphine disparaît vite du sang : deux heures après son injection au chien, on ne trouve dans le sang que des traces de sa forme libre. Sa forme conjuguée y est encore présente pendant six à sept heures.

La nalorphine disparaît plus vite du cerveau du chien que la morphine ; et, quatre heures après son injection, on trouve dans le cerveau moitié moins de nalorphine qu'on aurait trouvé de morphine. Ceci contraste avec la concentration élevée du début.

Dans les autres tissus, la nalorphine est en moindre concentration que ne le serait la morphine injectée à doses comparables.

3) TRANSFORMATION CHIMIQUE :

La nalorphine est conjuguée plus rapidement que la morphine. Dans le cerveau, on a prouvé sa transformation en normorphine.

4) ELIMINATION :

Le chien excrète dans ses urines :

- 42 à 56 % de nalorphine libre dans les quatre premières heures ;
- et toute la nalorphine conjuguée en vingt-quatre heures.

III. — MODE D'ACTION DE LA NALORPHINE

Nous aborderons l'étude du mode d'action de la nalorphine en résumant les résultats des travaux de GOLDSTEIN [54] sur l'antagonisme entre la morphine et la nalorphine à l'aide de l'électro-encéphalographie quantitative.

On savait déjà que la morphine injectée par voie intraveineuse provoque presque immédiatement un train d'ondes lentes à grand voltage à l'électro-encéphalogramme.

La nalorphine, injectée seule, par voie intraveineuse, donne les mêmes résultats, mais après quinze à vingt minutes seulement.

L'administration de nalorphine au sommet de l'action de la morphine supprime passagèrement les effets de cette dernière, faisant apparaître, sur le tracé, une réaction de réveil dont la durée correspond précisément au temps de latence de la nalorphine injectée seule.

Après la disparition de cette réaction, le tracé reprend l'allure du sommeil morphinique.

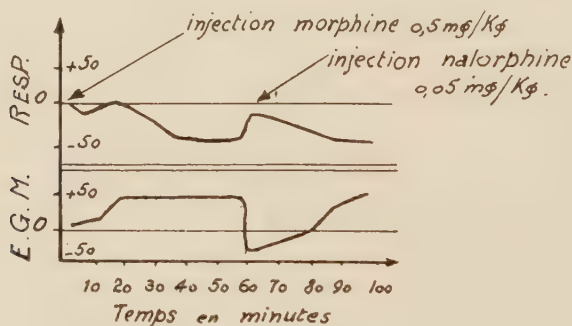
Utilisant la méthode de mesure de l'électrogénèse cérébrale de DROHOCKI, GOLDSTEIN étudie les altérations de ce paramètre après injections des deux drogues étudiées chez des lapins : la nalorphine est beaucoup plus puissante ; pour affecter l'électrogénèse de 250 %, il faut 3 à 4 mg/kg de morphine contre 0,5 mg/kg de nalorphine.

Par ailleurs, le type de réaction obtenu prend une allure différente.

Après injection de 0,5 mg/kg de morphine, on enregistre une progression de l'électrogénèse cérébrale qui, en vingt minutes, atteint un plateau. L'injection de 0,05 mg/kg de nalorphine provoque alors une chute foudroyante de l'électrogénèse, au-dessous du niveau initial ; après quelques minutes, elle remonte et atteint en vingt à trente minutes le niveau précédent sans le dépasser.

GOLDSTEIN conclut que la nalorphine, dans un premier temps, s'oppose à la morphine, et, dans un deuxième temps, cesse de s'y opposer, mais ne la potentialise pas.

Par ailleurs, l'enregistrement simultané de la respiration montre que l'électrogénèse cérébrale atteint son maximum avant que la respiration ne commence à baisser. Les effets électro-cérébraux de la morphine et de la nalorphine ne seraient donc pas uniquement les conséquences des modifications respiratoires.



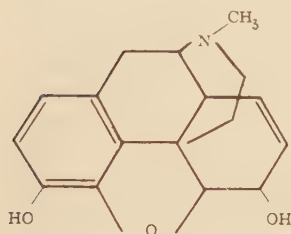
Enregistrement simultané
de la respiration et de l'électrogénèse cérébrale

GOLDSTEIN conclut que les différences d'action entre la morphine et la nalorphine lui semblent incompatibles avec l'hypothèse selon laquelle ces deux drogues agissent au niveau des mêmes récepteurs

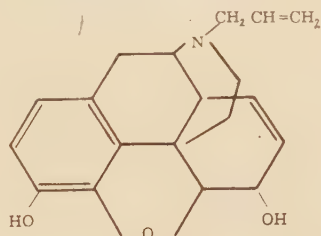
— comme l'avaient suggéré WOODS [100], FRASER [45] et FROMEL [46].

Les mécanismes de l'antagonisme sont en effet encore mal élucidés.

La formule de la nalorphine est proche de celle de la morphine :

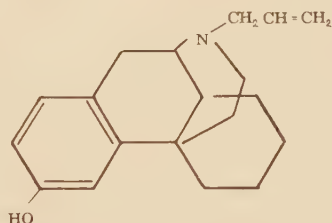


Morphine



Nalorphine

elle possède, comme cette dernière, un maillon γ -phényl-N-méthyl-pipéridine. Mais une longue chaîne hydrocarbonée remplace le méthyl fixé sur l'azote.



Tartrate de Levallorphan

Le tartrate de Levallorphan, autre antagoniste peu utilisé, répond également à ces caractéristiques.

La « forme générale » de ces produits est donc suffisamment semblable à celle de la morphine pour être « reconnue » par des récepteurs semblables.

Il est probable que la morphine agisse selon le schéma d'interférence enzymatique compétitive réversible, tracé par CUTTING [29] : le substrat et le médicament sont en compétition pour l'usage du même enzyme ; dans les deux cas, la combinaison avec l'enzyme est réversible. L'équilibre final dépend donc des concentrations relatives en substrat et en drogue dans le milieu (loi d'action de masse).

Quelle est l'influence de la nalorphine sur une telle liaison ? Une compétition agressive au niveau des mêmes récepteurs ? Mais le fait qu'elle ait une action antagoniste sans substituer ses propres effets n'est pas encore expliqué. L'action compétitive peut se situer à un niveau plus pharmacologique que chimique, différents récepteurs aux effets opposés pouvant être alors stimulés.

Un autre mode d'action de la nalorphine est évoqué par certains auteurs [12] : outre la stimulation centrale, la nalorphine provoque une modification des concentrations tissulaires en morphine, elle active donc les mécanismes sécrétoires et réduit la durée de l'effet de la drogue.

Si l'on injecte à des souris de la morphine marquée au C14 suivie de nalorphine marquée, une grande partie de la morphine injectée apparaît dans l'urine avant même le début d'excrétion chez l'animal de contrôle.

LA FONCTION DE DÉTOXIFICATION

Nous venons de voir l'effet de la nalorphine pour lutter contre une agression par les opiacés. Mais avant de réclamer ce renfort, l'organisme met en œuvre ses propres ressources.

Claude BERNARD [13] définit ainsi les substances toxiques et médicamenteuses : « Toute substance introduite dans l'organisme et étrangère à la constitution chimique du sang » ; plus loin, il indique qu'un médicament est inutile à la nutrition, impropre à devenir partie constituante des organes.

Les médicaments modifient les conditions spontanées de réaction de l'organisme. Cette action peut être bénéfique lorsqu'ils sont administrés dans les limites des doses thérapeutiques. Elle devient désastreuse à des doses toxiques.

Mais toujours, en retour, l'organisme réagit à ces substances « étrangères à sa constitution » pour les éliminer. Il est pour cela doté d'un équipement spécialisé dont l'ensemble assure la fonction de détoxification.

Nous verrons que cette opération associe à l'élimination directe, mécanique, du produit, sa transformation chimique en sous-produits plus facilement éliminables, moins toxiques. Une étude récente de BORDIE [17] revoit tous ces mécanismes.

L'équipement de la fonction de détoxification se compose essentiellement des reins, assurant l'élimination, et de tout un matériel enzymatique responsable des transformations chimiques.

L'organisme est donc suffisamment armé pour profiter sans danger de l'action bénéfique des médicaments. Mais une véritable débâcle survient en deux circonstances :

Tout d'abord, lorsque le médicament est administré en dose supérieure à la dose thérapeutique, il devient alors toxique, agissant trop

fort, forçant les barrières de protection de l'organisme incapable de faire face à cette inondation subite.

En second lieu, lorsque le métabolisme normal des médicaments est altéré par un facteur individuel, les doses, même thérapeutiques, sont encore au-dessus des moyens d'une fonction de détoxification anormalement faible. Ceci arrive lorsque les reins fonctionnent mal et, surtout, lorsque les enzymes assurant la détoxification sont absentes, inhibées, ou en quantité trop faible. La cause en peut aller de l'immaturité à la sclérose des cellules en jeu, en passant par des altérations de toutes sortes.

Ceci, bien sûr, n'est qu'un schéma et beaucoup d'autres facteurs connus ou inconnus entrent dans la production de ces mécanismes complexes.

Entre la parfaite élimination et la grande débâcle, l'organisme, si on le sollicite progressivement et si on lui en laisse le temps, apprend à esquiver le drame par la tolérance. Ce n'est pas chez lui un principe préétabli, mais une accoutumance par la force des choses, qui exige une adaptation du matériel enzymatique. Ce problème sort du cadre de notre étude.

1) LE MATERIEL ENZYMATIQUE

C'est principalement dans les microsomes des cellules hépatiques que sont localisées les cellules responsables de la détoxification ; on en trouve accessoirement dans les mitochondries et dans d'autres tissus : reins, cerveau...

Selon BORDIE [17], l'organisme, dans sa détoxification, manque étonnamment de discrimination, et l'on est surpris de voir comment tous les médicaments passent par un nombre très limité de voies chimiques.

Pour la morphine et la codéine, il s'agit essentiellement d'une glycuco-conjugaison, voie majeure de la détoxification ; deux enzymes entrent en action :

1° L'U.D.P.G. déshydrogénase qui libère l'acide glycuronique de sa combinaison naturelle avec un diphosphate d'uridine.

2° La glycuronyl transférase qui fixe cet acide glycuronique sur le récepteur toxique.

A côté de cette glycuco-conjugaison simple, on a récemment parlé de formation de glycuronides azotés et soufrés.

Il existe aussi des processus d'hydrolyse, d'oxydation des opiacés, de déméthylation de la codéine, etc. Ce chapitre est en perpétuel remaniement.

2) L'ELIMINATION RENALE

L'excrétion urinaire de la forme libre du médicament est relativement d'importance minime ; elle existe cependant :

- pour la morphine ;
- pour la codéine.

L'incapacité du rein à éliminer directement les médicaments vient du fait que la plupart d'entre eux sont liposolubles, faiblement ionisés et, par là même, passivement réabsorbés à travers la membrane lipidique qui tapisse les tubules rénaux. Pour que cette réabsorption ne se fasse pas, ces drogues doivent être rendues plus hydrosolubles et plus fortement ionisées.

BORDIE conclut que la détoxification consiste à rendre les corps étrangers plus polarisés et moins liposolubles pour mieux les éliminer.

Cet auteur identifie les médicaments aux corps étrangers que l'être vivant a successivement affrontés au cours des âges. Descendant l'échelle de l'évolution, d'après les résultats des recherches modernes sur l'équipement enzymatique de divers animaux, on peut voir apparaître les enzymes assurant de telles fonctions lorsque l'on passe de l'habitat aquatique à l'habitat terrestre ; à cette période, l'animal est affronté aux alcaloïdes, aux terpènes et aux stéroïdes.

3) ETAT DE LA FONCTION DE DETOXIFICATION CHEZ L'ENFANT

BORDIE [18] trace un parallèle entre son schéma évolutif et ce qui se passe chez l'homme : fœtus, il vit à l'état aquatique ; à son arrivée « sur terre », il doit s'équiper pour affronter tout seul ces nouveaux produits.

On sait, en effet, depuis plusieurs années, que ce problème est l'un des plus graves que le nouveau-né ait à résoudre et dont l'ictère physiologique n'est qu'une manifestation naturelle [58].

En 1957, AXELROD [8] décrit la glycuco-conjugaison de la bilirubine.

En 1958, BROWN [21, 22] étudie comparativement l'activité de la glucuronyl-transférase chez le cobaye aux divers âges : il utilise pour cela des préparations de microsomes hépatiques. Il trouve un défaut d'activité des microsomes chez le cobaye fœtus et nouveau-né. Le taux d'activité s'élève dans les premiers jours de la vie.

En 1961, SCHNEEGANS [84] étudie chez différents prématurés, de la naissance à la fin du premier mois, le taux d'acide glycuronique

urinaire : l'élimination est d'autant plus faible que la prématurité est plus importante et que le prématuré est plus jeune.

Ces études et celles de nombreux auteurs permettent de conclure qu'il existe chez le nouveau-né, et encore plus chez le prématuré, un défaut d'activité enzymatique. Cette activité va croître avec l'âge à une rapidité qui varie selon l'enzyme considérée [27, 58, 77, 38].

Par ailleurs, la fonction rénale du nouveau-né est, elle aussi, réduite. D'après NYHAN [77], son taux de filtration glomérulaire varie de 30 à 50 % de la valeur adulte, la clearance de l'insuline se situe entre 20 et 40 % de la valeur adulte. Le pouvoir de concentration tubulaire est atteint dans les deux premiers mois de la vie, mais la maturation complète peut ne pas être effectuée avant l'âge de un an ou plus tard encore.

Le développement rénal dépend plus de l'âge post-natal que de l'âge gestatif.

De toutes ces études, il semble donc évident que le nouveau-né et le nourrisson présentent, par rapport à l'adulte, un défaut de la fonction de détoxification pour des doses proportionnellement équivalentes.

Cette revue trop rapide ne nous permet pas de conclure pas à pas, selon l'âge, quel est l'état de l'équipement enzymatique et de la fonction rénale de l'enfant, sans parler des facteurs hormonaux, électrolytiques, etc. qui entrent en jeu dans les processus de détoxification, mais nous avons là un aperçu des raisons pour lesquelles « l'enfant est sensible aux médicaments ».

C'est ainsi que la classique notion de sensibilité de l'enfant aux opiacés peut être remise en question.

SENSIBILITÉ DU JEUNE ENFANT AUX OPIACÉS

Cette notion fut classique bien avant qu'aucune explication valable put en être donnée : les auteurs étaient surpris de voir chez le jeune enfant des réactions disproportionnées à l'administration de doses d'opiacés apparemment raisonnables.

En France, c'est à TROUSSEAU [96] qu'on attribue la mise en garde contre le danger de ces drogues ; dans sa *Thérapeutique et matière médicale* de 1836, il écrivait au sujet de l'opium :

« Nous voulons aussi parler de l'influence extraordinaire que de très petites doses de ce médicament exercent sur les enfants à la mamelle ; il nous est souvent arrivé de produire un effet narco-tique évident avec 1/4 de goutte de Laudanum de Sydenham. »

Mais il serait injuste de lui reprocher d'avoir totalement proscrit l'usage de cette drogue chez le jeune enfant ; plus loin, il la recommande à très petites doses contre les toux rebelles de la coqueluche.

Aux Etats-Unis, il semble que ce soit MC GEE [64] qui, le premier, fit une revue approfondie de l'action de divers médicaments chez l'enfant. Dans le *Cleveland Medical Gazette* de 1897, il écrit au sujet de l'opium :

« Children are especially susceptible to the toxic action of opium and its derivatives... it should be cautiously given and closely watched and, with care, it is a valuable remedy, even among the young... »

Il poursuit en indiquant que, pour certains, cette susceptibilité disparaît ou du moins diminue après les trois premiers mois de la vie.

En effet, il est malaisé d'établir des limites nettes à cette sensibilité, car les cas publiés dans la littérature sont contradictoires : alors que des accidents très graves surviennent après l'administration de doses infimes, chez les nourrissons comme chez les nouveau-nés, d'au-

tres enfants résistent à des doses proportionnellement plus fortes que celles supportées par un adulte. Par ailleurs, dans bien des cas, la dose administrée était franchement toxique, et parfois, même pour un adulte.

Pendant longtemps, cette sensibilité était attribuée à l'importance du volume et de la vascularisation du cerveau chez le jeune enfant. Les travaux modernes n'envisagent pas cette hypothèse qui ne saurait rendre compte des très grandes variations individuelles.

Toutes ces confusions expliquent les positions opposées prises par les pédiatres de la deuxième moitié du XIX^e siècle en France.

La thèse de M. le Docteur DELTHIL [32] revoit l'ensemble de ce problème et les raisons de ces discussions ; publiée en 1928, elle insiste sur le fait que la médication opiacée, administrée avec prudence, en doses fractionnées de produit dilué, peut être bénéfique dans bien des cas.

C'est sans doute la conclusion à laquelle nous devons arriver : la connaissance de plus en plus précise de l'état des fonctions enzymatiques chez le jeune enfant peut nous donner des règles très précises quant au dosage et au mode d'administration des opiacés. Mais compte tenu des variations individuelles qui sont au début de la vie beaucoup plus manifestes que chez l'adulte, ainsi qu'une même force produit un effet d'autant plus considérable que le bras d'un levier est plus court, compte tenu donc du plus grand danger que représente le hasard, il ne peut être question de règles d'or pour le jeune enfant : les règles tracent la limite supérieure des doses, mais on peut s'attendre à de tristes surprises si on les considère comme absolues.

Le fractionnement des doses permettant de tâter la susceptibilité est probablement la meilleure protection contre les accidents thérapeutiques.

Prévention

- PRÉVENTION DE L'INTOXICATION PAR ERREUR
THÉRAPEUTIQUE
- PRÉVENTION DE L'INTOXICATION PAR INGESTION
VOLONTAIRE
- PRÉVENTION DE LA MORTALITÉ PAR INTOXICATION

PRÉVENTION DE L'INTOXICATION PAR ERREUR THÉRAPEUTIQUE

I. — LA POSOLOGIE INFANTILE

Le moyen le plus efficace pour lutter contre les intoxications d'origine thérapeutique est d'établir des règles précises de posologie infantile.

Autrefois, deux règles étaient utilisées qui faisaient de l'enfant une miniature d'adulte.

GAUBIUS [20], au XVII^e siècle, posait que si la dose de l'adulte égale 1, la dose à administrer à l'enfant est :

- au-dessous de 1 an : $1/15^e$ à $1/23^e$;
- à 2 ans : $1/8^e$;
- à 3 ans : $1/6^e$;
- à 4 ans : $1/4$;
- à 7 ans : $1/3$.

Plus tard, YOUNG [20] proposait que si :

$$\frac{\text{Age de l'enfant}}{\text{Age de l'enfant} + 12} = \frac{Y}{X}$$

la dose à administrer serait :

$$\text{Dose de l'adulte} \times \frac{X}{Y}$$

Les travaux modernes ont bouleversé ces théories, l'âge de l'enfant n'étant plus le paramètre auquel la dose doit être rapportée.

Il fallait donc choisir un paramètre plus fidèle auquel la concentration sanguine des médicaments serait proportionnelle. CRAWFORD

et al. [38] ont rapporté une relation linéaire entre la concentration sanguine du salicylate et son dosage en grammes par mètre carré de surface corporelle (environ $2/3$ du poids). Et la surface corporelle semble être, en définitive, une référence satisfaisante pour la plupart des médicaments. Mais pour certaines drogues, il semble que des paramètres mieux choisis seraient meilleurs : par exemple, pour GOLD, la racine carrée du poids en pounds a une relation linéaire avec le seuil efficace de digitoxine.

Malheureusement, ce type d'études est rare, et il n'est jamais effectué chez des nouveau-nés : aussi ne peut-on pas extrapoler sans danger leurs résultats jusqu'aux premiers jours de la vie.

Par ailleurs, il faut toujours se souvenir que l'état hépatique et rénal peut altérer cette linéarité.

En gros, malgré les incertitudes qui persistent, les posologies infantiles sont le mieux exprimées en grammes par mètre carré de surface ou en grammes par kilogramme de poids. De nombreuses tables et abaques aident à ces calculs [52].

Pour les opiacés, il semble que toute l'étude reste à faire quant à leurs seuils de toxicités aux divers âges de l'enfance. On conçoit qu'elle soit pratiquement impossible au tout début de la vie et qu'à ce stade il soit sans doute plus prudent de s'abstenir de ces drogues le plus possible. NADAS [74], cardiologue infantile à Boston, n'hésite pourtant pas à recommander l'injection de 0,2 mg/kg de morphine chez les nourrissons en défaillance cardiaque. Cette dose correspond aux notations modernes de la posologie des opiacés données par NELSON [105] (voir p. 41).

II. — LES MOYENS DE PRESCRIRE

Après la codification des posologies, la prévention s'adresse aux moyens de prescrire.

Légalement, le Codex classe les opiacés au tableau B, auquel la codéine vient récemment d'être ajoutée. Par là même, il limite et contrôle leur distribution.

Un contrôle plus rigoureux des spécialités devrait empêcher que l'accident signalé par WEILL ne se reproduise.

La dose doit obligatoirement être indiquée sur l'emballage d'un médicament, mais les posologies infantiles sont le plus souvent très approximativement données, par année d'âge.

Ajoutons, dans la prévention de l'erreur thérapeutique, la nécessité pour le médecin d'écrire lisiblement les ordonnances, d'autant plus qu'il s'adresse à des préparations magistrales. BROUARDEL [20] signale plusieurs cas d'intoxications accidentelles par opiacés dues à la lecture erronée d'une ordonnance.

Il faut aussi insister sur le danger que peut représenter les prescriptions non médicales. Le pharmacien, très compétent, mais naturellement peu familier de la complexité des posologies infantiles, auquel les mères inquiètes demandent souvent un « petit médicament » ; les voisins dont la famille est nombreuse et qui ont une grande expérience ; les grand-mères « qui en ont vu d'autres » aux temps où l'on ne faisait pas « tant d'histoires »..., tout un monde bien intentionné et plein de sollicitude qui peut à son insu envoyer à la mort le tout petit sur lequel il se penche tendrement.

Heureusement, ces accidents sont de plus en plus rares, du moins dans les régions urbaines, le public est de mieux en mieux averti, de plus en plus prudent, et il faut reconnaître que la médecine, encore trop ignorante, partage largement la responsabilité des erreurs thérapeutiques chez les tout jeunes enfants.

PREVENTION DE L'INTOXICATION PAR INGESTION VOLONTAIRE

Comme nous l'avions indiqué au début de cette étude, le problème majeur reste celui de la prévention des intoxications accidentelles par ingestion volontaire chez des enfants âgés de un à trois ans.

A ce sujet, le public commence à être alerté, mais le travail d'éducation reste immense : autant il est aisé d'éviter l'action volontaire d'administrer sans en avoir eu la permission médicale, autant il est difficile d'éviter toutes les actions involontaires que constituent les oublis, les inattentions de mères souvent surchargées, parfois négligentes, qui ont à faire face au facteur imprévisible qu'est l'ingéniosité de leur petit enfant.

La prévention doit s'attacher à rendre les médicaments le moins plaisant possible pour l'enfant. Gina ZANGGER [35] a étudié les facteurs qui peuvent jouer.

Elle note l'intérêt de la couleur du médicament : les couleurs qui attirent le moins sont le gris foncé et le blanc — le rouge et le vert, les couleurs brillantes sont au contraire très séduisantes.

Le goût ne devrait pas être trop agréable ; l'on est toujours pris entre la difficulté de faire avaler les médicaments aux enfants et le danger de les leur faire apprécier.

On a également essayé de signaler le danger sur l'emballage des médicaments, mais cette mesure ne saurait protéger les enfants de trois ans : le signe de la tête de mort est reconnu dès l'âge de cinq ans, mais sa signification n'est pleinement comprise que vers huit ans.

Le meilleur moyen est donc de mettre les produits dangereux hors de la portée de l'enfant.

Des études suédoises ont mis au point un système de fermeture des placards qui nécessitent deux gestes simultanés pour ouvrir la porte.

On a également étudié la possibilité d'emballages de sûreté. Une étude d'ARENA [35] mentionne quatorze types de capsules pour fermer les flacons. L'emballage individuel des comprimés semble être aussi une bonne mesure.

Mais l'essentiel reste dans l'éducation : éducation de l'enfant par la mère, qui le plus tôt possible doit tenter de lui expliquer le danger des médicaments ; mais surtout, éducation des parents. Tous ne fréquentent pas l'école des parents, mais le médecin de famille ou le pédiatre dont l'art doit souvent dissiper des angoisses injustifiées, sait qu'il faut apprendre à en proposer d'autres.

Nul n'a plus que lui le pouvoir de suggérer aux parents une image vivante et personnelle du danger couru par leurs enfants. Ses avertissements, autant que ceux des affiches et des dépliants, inciteront à un meilleur rangement des médicaments, à une surveillance plus attentive.

PRÉVENTION DE LA MORTALITÉ PAR INTOXICATION

Enfin, malgré toutes ces précautions, les accidents seront encore possibles : l'extension de l'usage des produits toxiques et des médicaments représente un vecteur trop puissant pour être rendu totalement inoffensif.

Il faut, dans ces circonstances, qu'un traitement d'urgence puisse être entrepris sans tarder. La multitude des produits empêche que chaque médecin connaisse précisément leur contenu, leur toxicité, le traitement à appliquer. C'est de la nécessité d'une telle information, rapide et précise, qu'est né le premier Centre Poison-Intoxications à Chicago, en 1952. Depuis, de nombreux centres semblables ont été créés.

A Paris, le Centre Poison-Intoxication, sous la direction de Monsieur le Professeur GAULTIER, fut créé en 1960 à l'hôpital Fernand-Widal.

Il est également nécessaire que les premières mesures puissent être prises par l'entourage de la victime : la respiration artificielle par insufflation bouche-à-bouche est enseignée aux enfants de l'école primaire en Norvège [76]; dans certains cas, elle pourrait faire passer le cap dangereux des apnées post-convulsives du début des intoxications par opiacés.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous réalisons combien l'enfant est exposé à l'action nocive des toxiques et à quel point il est nécessaire de répéter aux médecins, aux pharmaciens, aux parents et au public :

1° Que l'art de la prescription, chez les petits, répond à des règles complexes, variables d'une drogue à l'autre.

2° Qu'il est essentiel d'élever systématiquement autour d'un jeune enfant les barrières matérielles et éducatives de la prévention des intoxications accidentelles.

3° Qu'en cas d'accident, la connaissance précise des antidotes et des mesures à prendre, fournie au besoin par un centre d'information spécialisé, permet de sauver la vie de l'enfant dans la majorité des cas.

4° Mais que, privés de l'antidote de choix ou des méthodes modernes d'assistance respiratoire, aucune capitulation n'est permise, et qu'à l'instar de nos aînés, il faut lutter par un traitement symptomatique prolongé aussi longtemps qu'il est nécessaire.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GAULTIER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

Résumé et bibliographie

RÉSUMÉ

Au cours de cette étude, nous avons pu constater que la fréquence des intoxications aiguës accidentelles par opiacés chez les jeunes enfants tend à augmenter depuis quelques années.

Les données pharmacologiques et toxicologiques récentes permettent une meilleure compréhension des mécanismes intimes de ces accidents, sans toutefois pouvoir les élucider complètement.

L'exemple des types de tableaux cliniques rencontrés nous a été fourni par quelques cas survenus dans la région parisienne au cours des deux dernières années et par une revue de certaines observations déjà publiées.

Ce tableau clinique, qui peut évoluer rapidement vers la mort, est transformé par l'application d'un traitement bien conduit. Celui-ci tend essentiellement à maintenir une oxygénation suffisante à l'aide de manœuvres de respiration assistée appropriées.

Mais, en fait, la nalorphine, antagoniste remarquable, est souvent capable de renverser le cours de l'évolution en prévenant la survenue des désordres graves, ou en les supprimant. Il serait intéressant d'avoir des données plus précises quant aux doses maxima auxquelles on peut l'employer chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHOR (L.B.). — Pharmacology of N-allyl normorphine. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, **84**, 688.)
- *2. ACHOR (L.B.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1956, **117**, 16.
- *3. ADLER (T.K.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1955, **114**, 251.
- *4. ADLER (T.K.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1955, **113**, 1.
- *5. ADLER (T.K.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **73**, 401.
6. ALISON (F.). — Enquête sur les accidents chez les enfants. (*Bull. Inst. Nat. Hyg.*, 1962, **17**, 989.)
7. ARNOULD (J.). — Sur un cas d'empoisonnement par l'opium et sur un mode respiratoire remarquable... (*Bull. Méd. Nord*, 1879, **XIX**, 51-62.)
8. AXELROD (J.). — Glucuronide formation of narcotic drugs *in vitro* and *in vivo*. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, **103**, 675.)
9. BALFOUR (T.A.). — Accidental poisoning by laudanum in an infant 4 days old. (*Edinb. Med. J.*, 1856, **7II**, 146.)
10. BARBIER (A.C.). — Observations sur la codéine considérée comme agent thérapeutique. (*Gaz. Méd. Par.*, 1834, **2s**, ii, 147.)
11. BECKETT and CASY. — In Cutting : Pharmacology. (*J. Pharmacol. and Pharmacol.*, 1951, **6**, 986.)
12. BERGER (H.). — Nalorphine in the prevention of narcotic deaths. (*N.Y. St. J. Med.*, 1959, **6**, 1030.)
13. BERNARD (Claude). — Substances toxiques et médicamenteuses. (Paris, 1870.)
- *14. BERNHEIM (F.). — *J. Pharmacol. Exp. Thérap.*, 1945, **83**, 85.
15. BERNHEIM (M.). — Les intoxications thérapeutiques et accidentelles chez l'enfant. (*Pédiatrie*, 1959, **14**, 787.)
- *16. BLANEY (D.). — *J. Pharmacol. Exp. Thérap.*, 1956, 116, 7.
17. BORDIE. — Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. (*Ann. Rev. Biochem.*, 1958, **27**, 427.)

N.B. — Les références précédées d'un astérique sont extraites de *Toxicology*, by STEWART and STOLMAN.

18. BORDIE. — Enzyme and drug action. (*Ciba Fond. Symp.*, 1962.)
19. BORNSTEIN (M.). — N-allyl-normorphine in the treatment of morphine derivatives poisonings. (*J.A.M.A.*, 1953, 151, 908.)
20. BROUARDEL (P.). — Intoxication aiguë par l'opium et ses alcaloïdes. (*Ann. d'Hyg.*, 1905, 4^e S, **111**, 481.)
21. BROWN (A.K.). — Studies on glucuronide conjugation in the newborn. (*A.M.A.J. Dis. Child.*, 1958, **96**, 487.)
22. BROWN (A.K.). — Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. (*J. Clin. Investig.*, 1958, **38**, 332.)
23. CHASE (H.F.). — N-allyl-normorphine in the treatment of morphine derivatives overdosage. Cases. (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, 1103.)
24. CHASSAGNE (P.). — Danger de certaines thérapeutiques pour le nouveau-né. (*Thérapie*, 1961, **16**, 579.)
25. CHEYMOL et al. — Pharmacodynamie clinique. (Paris, Masson, 1954.)
26. *Ciba Fondation Symposium*, 1962. — Enzymes and drugs action.
27. CLÉMENT (R.). — Toxicité des médicaments à la période néonatale. (*Presse Méd.*, 1961, **69**, 1918.)
28. CREGEEN (J.N.). — Poisoning in a child by opium; recovery. (*Lancet*, 1859, **1**, 458.)
29. CUTTING (W.C.). — Handbook pharmacol. (N.Y., Appleton, 1962.)
30. DAVIS (K.K.). — Codein intoxication in the newborn. (*New Engl. J. Med.*, 1961, 265, 592.)
31. DELAVEAU (P.). — La nalorphine, antidote de la morphine. (*Thèse Méd.*, Paris, 1954, 2^e S., 38.)
32. DELTHIL (P.). — L'opium chez l'enfant. (*Thèse Méd.*, Paris, 1928, n° 404.)
33. DEMOUY. — Empoisonnement par laudanum chez un enfant de trois semaines... Respiration artificielle, guérison. (*France Méd.*, 1880, XXVII, **115**, 146.)
34. *Dictionnaire des Sc. Méd.*, Paris, 1819.
35. DIRHEIMER (Y.). — Etudes des intoxications accidentelles... à la clinique infantile de Strasbourg. (*Thèse Méd.*, Strasbourg, 1961.)
36. DODGE (C.L.). — Two cases of opium poisoning in young children, recovery. (*Therap. Gaz. Detroit*, 1889, **35**, 241.)
37. DOMINO (E.). — Nalorphine antagonism to dormoran intoxication. (*J.A.M.A.*, 1953, **153**, 26.)
38. DRISCOLL (S.G.). — The development of enzyme system during early infancy. (*Pediatrics*, 1958, **22**, 4, part II, 785.)
39. ECKENHOFF (J.E.). — N-allyl-normorphine, antagonist to neonatal narcosis produced by sedation of the parturient. (*Am. J. Ob. Gyn.*, 1953, **65**, 1269.)

40. ECKENHOFF (J.E.). — N-allyl-normorphine in treatment of morphine narcosis. (*Am. J. Med. Sc.*, 1952, **223**, 191.)
- *41. ELLIOTT (H.W.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1949, **95**, 494.
- *42. ELLIOTT (H.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, **85**, 77.
43. EVANS (W.T.). — Opium poisoning through mother's milk. (*Brit. Med. J.*, 1885, **II**, 1159.)
44. EVRARD (A.G.). — Contribution à l'étude des intoxications du nourrisson par tête de pavot. (*Thèse Méd.*, Lille, 1910-1911, n° 23.)
45. FRASER (H.F.). — Use of N-allyl-normorphine in treatment of methadone poisoning in man. (*J.A.M.A.*, 1952, 148, 1205.)
46. FROMMEL (E.). — Sur la nature compétitive de l'action de la nalorphine contre la morphine. (*C.R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 449.)
- *47. FUJIMOTO (J.M.). — *Feder. Proc.*, 1956, **15**, 425.
- *48. FUJIMOTO (J.M.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1957, **121**, 340.
49. GAULTIER (M.), FOURNIER (E.). — Comment traiter les intoxications aiguës. (Paris, Flammarion, 1957.)
50. GAULTIER (M.). — Empoisonnement au pyrrolamidol. Traitement par la nalorphine. (*Sem. des Hôp. Paris*, 1960, **36**, 3156.)
51. GERO. — In Cutting: Pharmacology. (*Science*, 1954, **119**, 12.)
52. GLAZKO. — Simplified procedures for calculating drug dosage in children. (*Pediatrics*, 1961, 27, 503.)
- *53. GNOSS (E.G.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1940, 68, 413.
54. GOLDSTEIN (L.). — Antagonisme entre morphine et nalorphine étudié à l'aide de l'E.E.G. quantitative. (*Rev. Neurol.*, 1960, n° 102, 339.)
55. GRIFFITHS. — Infant poisoned with Dover's powder. (*Lond. Med. Gaz.*, 1843, **4**, XXXIII, 772.)
56. JACOBINZER. — Briefs on accidental chemical poisonings in New York. (*N.Y. St. J. Med.*, 1960, **60**.)
57. JOUANY (J.M.). — Contribution à l'étude toxicologique de la morphine. (*Thèse Pharm.*, Paris, 1961.)
58. KRETCHMER (N.). — Practical therapeutic implications of immaturity. (*Pediatrics*, 1959, **23**, 638.)
59. LODGE (R.T.). — On a case of poisoning of an infant by syrup of poppies. (*Lancet*, 1858, **II**, 7.)
60. MAGENDIE (F.). — Form. pour prép. et empl. des méd. (Paris, 1836.)
- *61. MANNERING (G.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1954, **111**, 142.
62. MC CARREL (J.P.). — Opium poisoning in a child 4 weeks old. (*Pittsburg Med. Rev.*, 1890, **IV**, 178.)
- *63. MC CAWLEY (E.L.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 314.

64. MC GEE. — Action of drugs in children. (*Cleveland Med. Gaz.*, 1897, **8**, XIII, 487.)
65. MC KENDRICK. — Poisoning accidents in childhood. (*Arch. Dis. Child.*, 1960, **35**, 127.)
- *66. MELLET (L.B.), WOODS (L.A.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1955, **113**, 38.
- *67. MELLET (L.B.), WOODS (L.A.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1956, **116**, 77.
68. MIGNON. — Empoisonnement au laudanum chez un enfant de six mois... Respiration artificielle, guérison. (*Rec. Mém. Méd., Paris*, 1881, **XXXVII**, 589.)
69. MILTHERS (K.). — N-dealkylation of morphine and nalorphine in the brain of living rats. (*Nature*, 1962, n° **195**, 607.)
70. MORGAN (W.P.). — Case of opium poisoning in an infant 1 month old, artificial respiration; recovery. (*Brit. Med. J.*, 1888, **I**, 850.)
- *71. MUEHLENLECK (H.E.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1955, **113**, 40.
72. MUKHERJI (P.S.). — Accidental poisoning in childhood. (*Indian. J. Pediatrics*, 1959, **26**, 220.)
73. MURRAY (J.J.). — Remarks on two cases of poisoning by opium in young children. (*Edimb. Med. J.*, 1857, **58**, III p. 2, 716.)
74. NADAS (A.S.). — Note prise en conférence. (Springfield, Mass., 1962.)
75. NEIMANN. — Intoxications accidentelles chez les enfants. (*Rev. Méd. Nancy*, novembre 1959, 1015.)
76. NOVIANT (Y.). — Données récentes de ressuscitation orale et cardiaque d'urgence. (*Presse Méd.*, 1962, n° 33, 1613 et 1747.)
77. NYHAN (W.L.). — Toxicity of drugs in neonatal period. (*J. of Pediatrics*, 1961, **59**, 1.)
- *78. OBERST (F.W.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1940, **69**, 240.
79. ORFILA. — Traité de toxicologie. (Paris, 1843.)
80. POROT. — Les toxicomanies. (Paris, Presses Univ.)
81. POUCHET (G.). — Intoxication accidentelle d'un enfant par le chlorhydrate de morphine. (*Ann. Hyg., Paris*, 1894, **35**, XXXIV, 83.)
82. SAFAR (P.). — Ventilation and circulation with closed chest cardiac massage in man. (*J.A.M.A.*, 1961, **176**, 574.)
83. SAUERBREI (H.U.). — In Dirheimer. (*Münch. Med. Wschr.*, 1958, **100**, 1963.)
84. SCHNEEGANS. — L'élimination urinaire de l'acide glycuronique chez les prématurés. (*Arch. Franç. Pédiatr.*, 1961, **18**, 238.)
85. SCHULZ (R.). — [Traitement par la nalorphine d'une intoxication par opium chez l'enfant.] (*Arch. Kinderh.*, 1958, 157, 60.)

- *86. SEERERS (M.H.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1952, 106, 414.
- 87. SLAGLE (C.D.). — Acute morphine poisoning in an infant; recovery. (*J.A. M.A.*, 1902, **XXXVIII**, 459.)
- 88. SMITH (E.). — Poisoning of an infant with opium. (*Lancet*, 1854, **I**, 419.)
- 89. STEDMAN. — Case of laudanum poisoning in an infant 1 day old, recovery. (*Boston Med. Surg. J.*, 1883, **CIX**, 52.)
- 90. STEWART and STOLMAN. — *Toxicology*. (N.Y., Academic Press, 1960.)
- 91. STRAKOVA (M.). — [Empoisonnement par la codéine chez le nouveau-né.] (*Ceskoslovenska Pediatrie*, 1959, **14**, 313.)
- 92. STROBER (M.). — Treatment of acute heroin intoxication with nalorphine. (*J.A.M.A.*, 1954, **154**, 327.)
- *93. SZERB (J.C.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1956, **118**, 446.
- 94. TABBANE (Ch.), CORCOS (V.). — Un cas d'intoxication fatale par la codéine chez un nourrisson. (*Tunisie Méd.*, 1960, **38**, 627.)
- *95. THOMPSON (V.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1941, **72**, 138.
- 96. TROUSSEAU et PIDOUX. — *Thérapeutique et matière médicale*, II. (Paris, 1836.)
- 97. UNNA (K.). — Antagonistic effects of N-allyl normorphine upon morphine. (*J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1943, **79**, 27.)
- 98. WEILL (J.). — Intoxication morphinique grave par suppositoires « pour bébé » dont la vente est libre. (*Arch. Fr. Pédiat.*, 1960, **17**, 269.)
- 99. WILKER. — Opiates and opiates antagonists; a review of their mechanisms of action in relation to clinical problems. (*Publ. Health. Monog.*, Wash., 1958, n° 52, 1.)
- *100. WOODS (L.A.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1954, **112**, 158.
- *101. WOODS (L.A.). — *Feder. Proc.*, 1956, **15**, 502.
- *102. WOODS (L.A.). — *Pharmacol. Rev.*, 1956, **8**, 175.
- *103. WOODS (L.A.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1951, **101**, 200.
- *104. ZANDER (H.). — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1952, **104**, 11.
- 105. NELSON (W.E.). — *Textbook of Pediatrics*. (Philadelphie, Saunders, 1959.)

